Das morphologische Substrat des „Floppy infant-Syndroms"

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von: Karin Varchmin
aus Neumünster

Bonn 1979

Das morphologische Substrat des „Floppy infant-Syndroms"

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von: Karin Varchmin
aus Neumünster

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof.Dr. F. Gullotta
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. W. Gehlen

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
Direktor: Prof.Dr. G. Kersting

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Druck- und Werbegesellschaft, Euskirchener Str. 30, Bonn

Für
meine Eltern
in
Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	5 - 6
1.) Zum Begriff "Hypotonie"	5
2.) Methoden zur Differenzierung der Hypotonie	6
B Material und Methode	7 - 9
1.) Eigene Fälle	7
2.) Methodik	8 - 9
a) Präparation und Färbung der Muskelbiopsien	8
b) Anfertigung von Fotos und Histogrammen	8 - 9
C Befunde	10 - 28
D Diskussion	29 - 47
1.) Entwicklung der Begriffe "Myatonia congenita", "Amyotonia congenita", "Oppenheimsche Krankheit"	29 - 32
2.) Einführung enzymhistochemischer Methoden zur Untersuchung einer Muskelbiopsie	32 - 33
3.) a) Aufteilung des "Floppy infant-Syndroms"	33 - 35
b) Das morphologische Substrat des "Floppy infant-Syndroms" – Vergleiche eigener Beobachtungen mit Literaturfällen	36 - 45
4.) Stellenwert der Histogramme	45 - 46
5.) Probleme für die Zukunft	47
E Anhang	48 - 56
F Zusammenfassung	57
G Literaturverzeichnis	58 - 73

A Einleitung

1.) Zum Begriff "Hypotonie"

Muskelhypotonie wird im Kindesalter nicht selten angetroffen und kann Symptom unterschiedlicher Krankheiten sein. Gegen Ende des 1. sowie während des 2. und 3. Lebensjahres wird eine leichte Hypotonie der Muskulatur sogar als physiologisch angesehen (Tönnis, 1962).

Alle Formen von Hypotonie im Kindesalter sind klinisch ähnlich (Dubowitz, 1963). Sie können erkannt werden an mangelndem Widerstand, den der Muskel in absoluter Ruhe passiver Bewegung entgegensetzt (Zellweger, 1961; Jebsen et al., 1961). Der Muskeltonus unterliegt nicht der willkürlichen Kontrolle und wird von einem komplexen Mechanismus auf verschiedenen Ebenen im Nervensystem gesteuert (Zellweger et al., 1962). Das klinische Bild der Hypotonie ist typisch und besteht z.B. in schlaffen, losen Schultern, "Hampelmanngelenken" oder dem "Klappmesserphänomen"; vielleicht am anschaulichsten wird es mit dem Ausdruck "floppy baby" oder "floppy infant" charakterisiert (Shy und Magee, 1956; Walton, 1957, 1960; Greenfield et al., 1958; Woolf, 1960; Hardman, 1961; Paine, 1963; Dubowitz, 1968, 1969, 1978; Zellweger, 1972). Beim Anfassen und Aufheben rollt das Kind sich nicht zusammen, sondern seine Gliedmaßen hängen unter dem Einfluß der Schwerkraft schlaff herunter (engl.: to flop) (Walton, 1974).

Muskelschwäche soll auf einer Läsion im distalen Motoneuron oder der Muskelfaser beruhen (Zellweger et al., 1962) und wird an der Kraft gemessen, die fehlt, um gegen willentliche Anspannung Widerstand zu leisten. Da es nicht immer einfach ist, Muskeltonus und -kraft zu unterscheiden, werden beide oft auch zusammen betrachtet.

Eine frühzeitige und genaue Diagnose des der Hypotonie zugrundeliegenden Krankheitsbildes fällt in den besonderen Verantwortungsbereich des Pädiaters und hilft, die Prognose abzuschätzen, eventuelle therapeutische Maßnahmen zu ergreifen oder die Eltern genetisch zu beraten (Beckmann, 1971).

2.) Methoden zur Differenzierung der Hypotonie

Zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Hypotonie können verschiedene Methoden angewandt werden, z.B. die genaue klinische Untersuchung, Enzymbestimmungen im Serum (Pearce et al., 1966; Brody, 1965; Gambetti et al., 1965; Vassella et al., 1965; Heyck et al., 1966; Pennington, 1971) und das Elektromyogramm (EMG) (Marinacci, 1964; Hausmanowa-Petrusewicz und Ryniewicz, 1976).

Die wichtigste Methode stellt die Muskelbiopsie dar, die in den letzten 20 Jahren durch die Einführung enzymhistochemischer Reaktionen für die Diagnose zunehmend an Bedeutung gewonnen hat (Engel, 1962; Rabe, 1964; Jasmin und Grégoire, 1964; Engel, 1967; Farkas-Bargeton et al., 1968; Dubowitz und Brooke, 1973). Histochemische Methoden sind wertvoll

- zur Unterscheidung der Muskelfasern,
- zum Nachweis von Vorhandensein oder Fehlen eines bestimmten Enzyms und
- zum Nachweis von strukturellen Muskelveränderungen (Dubowitz und Brooke, 1973).

Sie können gegebenenfalls durch elektronenmikroskopische Untersuchungen ergänzt werden (Pearce, 1966; Engel, 1968; Hudgson, 1970; Dubowitz und Brooke, 1973).

Die Entdeckung neuer kongenitaler Myopathien ist ein Ausdruck einer neuen histologischen Technologie (Adams et al., 1975).

B Material und Methode

1.) Eigene Fälle

Unser Krankengut, das vom Juli 1971 bis Ende Juli 1976 374 Muskelbiosien umfaßte, enthielt 78 Biopsien von Kindern, wobei unter dem Begriff "Kinder" Patienten bis zum 15. Lebensjahr verstanden werden. Von diesen 78 Patienten zeigten 22 (♀ : ♂ = 9 : 13) die klinische Symptomatik einer ausgeprägten Hypotonie der Muskulatur.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, lichtmikroskopisch mit Hilfe der Enzymhistochemie zu untersuchen, ob dieser Hypotonie ein bestimmtes morphologisches Substrat entspricht.

Unsere 22 Patienten konnten in 2 Gruppen eingeteilt werden (s.u.), wobei die erste Gruppe verschiedene relativ klar definierte Krankheitsbilder umfaßt und darum als "strukturierte Muskelerkrankungen" zusammengefaßt wird. Bei den "unstrukturierten Muskelerkrankungen" fanden sich im lichtmikroskopischen Bild keine morphologischen Besonderheiten.

Die Krankengeschichten mit eventuellen Labordaten unserer Patienten finden sich im Anhang.

I. Strukturierte Muskelerkrankungen

- A. Spinale Muskelatrophie: 3 Fälle (M 70, M 163, M 301)
- A_1. Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis unter dem Bild der spinalen Muskelatrophie: 1 Fall (M 35)
- B. Glykogenose: 1 Fall (M 53)
- C. Progressive Muskeldystrophie: 1 Fall (M 370)
- D. Kongenitale Muskeldystrophie: 3 Fälle (M 142, M 261, M 342)
- E. Central Core Disease: 1 Fall (M 112)

II. Unstrukturierte Muskelerkrankungen

- A. "Benigne kongenitale Hypotonie": 10 Fälle (M 118, M 120, M 128, M 167, M 268, M 338, M 339, M 340, M 347, M 348)
- B. Neuroaxonale Dystrophie: 2 Fälle (M 109, M 182)

2.) Methodik

a) Präparation und Färbung der Muskelbiopsien

Kleine, frisch entnommene Muskelstücke (die meisten Biopsien entstammen dem M. quadriceps femoris) wurden quer zu den Muskelfasern geschnitten, auf ein Stück Kork geklebt und sofort in flüssigem Stickstoff bei -160°C gefroren.

Die 10 µm dicken, auf einem Kryostat angefertigten Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) und Trichrom (modifiziert nach Engel und Cunningham, 1963) gefärbt. Mit zusätzlichen Paraffineinbettungen wurden Quer- und Längsschnitte angefertigt und mit H.E., van Gieson und z.T. mit PAS gefärbt.

Die enzymhistochemischen Untersuchungen umfaßten routinemäßig NADH-Diaphorase, Phosphorylase und myofibrilläre ATPase mit Präinkubation bei verschiedenen pH-Werten (pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2). Bei einigen wenigen Muskeln wurden auch zusätzliche Untersuchungen, z.B. mit Hilfe von MGDH (Menadion-Glycero-Phosphat-Dehydrogenase), PAS (periodic acid Schiff's reaction), Oil red, alkalischer und saurer Phosphatase, Acetylcholinesterase, Naphthylesterase, LDH und Succinyl-Dehydrogenase durchgeführt. Alle genannten Verfahren werden zusammengefaßt bei Barka (1965) und bei Dubowitz und Brooke (1973) beschrieben.

Als Typ I wurden die Fasern angesehen, die eine starke Reaktion auf die oxidativen Enzyme, aber eine schwache auf ATPase und Phosphorylase zeigten. Die Fasern, die stark auf ATPase und Phosphorylase ansprachen, wurden als Typ II betrachtet. Typ I- und Typ II-Fasern entsprechen der bekannten Nomenklatur von roten (Typ I) und weißen (Typ II) Fasern.

b) Anfertigung von Fotos und Histogrammen

In der Literatur werden zur Bestimmung der Größe von Muskelfasern unterschiedliche Verfahren angegeben. So wurde von Reniers et al. (1970) die planimetrische Bestimmung der Fläche der Muskelfaserquerschnitte, von Sissons (1963, 1965) deren Bestimmung mit Hilfe der Auszählung von Quadraten bevorzugt, während Aherne (1968) dafür eine besondere mikrometrische Methode anwandte.

Für das vorliegende Material wurde die von Song et al. 1963 erwähnte und von Dubowitz und Brooke 1973 modifizierte Methode benutzt, um die Durchmesser der Muskelfasern und deren Verteilung auf Typ I und Typ II zu ermitteln. Zur Herstellung eines Histogramms wurden von den meisten Fällen – vor allem von denen, die mit den normalen Färbungen keine Besonderheiten aufwiesen – Fotos der mit der ATPase Reaktion (pH 9,4) gefärbten Schnitte angefertigt und je nach Fall zwischen 102 und 783 Muskelfaserdurchmesser bestimmt. Es wurde der kleinere Faserdurchmesser gewählt, der definiert wurde als der größte Wert, den man im rechten Winkel zum größeren Durchmesser erhält.

Eine Bewertung von normalem und pathologischem Material findet sich bei Brooke und Engel (1969 d), die 180 Kindermuskelbiopsien histografisch untersuchten, und bei Jerusalem (1979).

C Befunde

I. Strukturierte Muskelerkrankungen

A. Spinale Muskelatrophie

M 70 : 2jähriger Junge

Muskelbiopsien vom 28.3.1973 aus dem M. quadriceps links und aus dem M. deltoideus links

Färbungen der Gefrierschnitte: Trichrom, NADH-Diaphorase 30', ATPase 10' (pH 9,4).

In den Exzisa fanden sich ausgedehnte Anteile atrophischer Fasern gruppenförmig angeordnet. Einige Muskelfasern waren noch erhalten bzw. sogar leicht hypertrophiert. In den hypertrophierten Muskelfasern waren z.T. zentrale Kerne zu sehen. Das endomysiale Bindegewebe war leicht verdickt, stellenweise von Fettgewebe durchsetzt.

Bei der enzymhistochemischen Untersuchung erschien das normale 2-Faser-Typ-Muster aufgehoben. Eine Unterscheidung zwischen Typ I und Typ II war, wenn überhaupt, nur in den hypertrophierten Fasern möglich. Auf ein Histogramm wurde deshalb verzichtet.

Histologische Diagnose: spinale Muskelatrophie

M 163: 7jähriges Mädchen

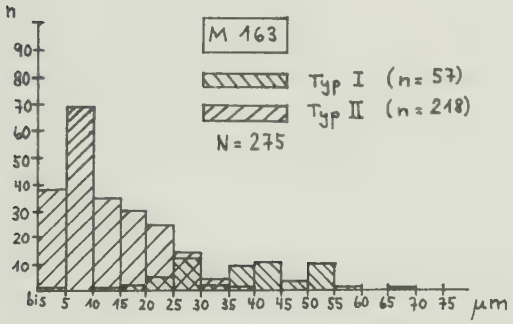
Muskelbiopsie vom 5.7.1974 aus dem M. quadriceps rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,7; pH 4,2.

In der Biopsie fanden sich typische Veränderungen einer neurogenen Schädigung mit sektorförmigen Atrophien von Muskelfasern, die enzymhistochemisch alle vom Typ II waren. Die erhaltenen Fasern waren leicht abgerundet und enzymhistochemisch isomorph vom Typ I. Im Interstitium machte sich eine beginnende Verfettung bemerkbar.

Das Histogramm zeigte eine Hypotrophie und Prädominanz der Typ II- im Vergleich zu den Typ I-Fasern.

Histologische Diagnose: infantile spinale Muskelatrophie (Typ Werdnig-Hoffmann oder Kugelberg-Welander)



M 301: 6 Monate alter Junge (Obduktion)

Muskelexzisa von der Obduktion vom 21.11.1975 aus verschiedenen Muskeln, darunter dem M. deltoideus und dem Zwerchfell.

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, ATPase pH 9,4.

Die Muskeln, außer dem Zwerchfell, zeigten eine felderförmige Faseratrophie mit Zunahme des interstitiellen Fettgewebes und diskreter Zunahme des Bindegewebes. Die normal großen Muskelfasern waren z.T. abgerundet und nicht mehr miteinander verbunden. Im M. deltoideus fanden sich zahlreiche Muskelspindeln. Das Zwerchfell war nicht beteiligt, hier fiel nur etwas verdicktes Bindegewebe auf.

Bei den enzymhistochemisch behandelten Schnitten konnte die Fasertypisierung nicht mehr genau durchgeführt werden; die Muskeln waren 24 h post mortem entnommen worden. Ein Histogramm wurde deshalb nicht angefertigt.

Histologische Diagnose: spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann

A_1. Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis unter dem Bild der spinalen Muskelatrophie

M 35 : 16 Monate altes Mädchen

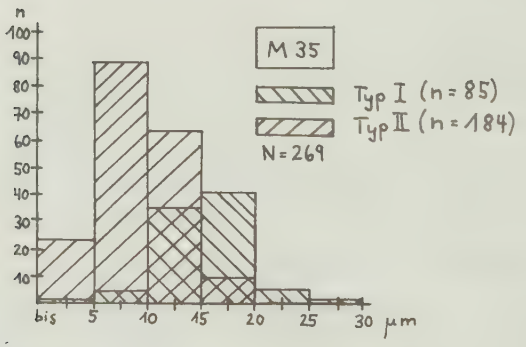
Muskelbiopsie vom 2.8.1972 aus dem M. glutaeus rechts (klinisch Muskelatrophie erkennbar).

Färbungen der Gefrierschnitte: Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2.

Das in Paraffin eingebettete Gewebsmaterial ließ auf Quer- und Längsschnitten eine deutliche felderförmige Atrophie der Muskelfasern erkennen. Die Fasern waren unterschiedlich groß, z.T. abgerundet. Das perimysiale Bindegewebe war stark vermehrt und mit Fett durchsetzt.

Bei der enzymhistochemischen Untersuchung fiel der Verlust des typischen Mosaiks bei den oxidativen Enzymen mit Erhaltenbleiben der ATPase-Reaktion auf. Im Histogramm fand sich eine Typ II-Hypotrophie. Bei ATPase pH 4,6 und pH 4,2 zeigte sich, daß die Typ IIb-Fasern selektiv betroffen waren.

Histologische Diagnose: neurogene Muskelatrophie, möglicherweise vom Typ Werdnig-Hoffmann



B. Glykogenose

M 53 : 2jähriger Junge

Muskelbiopsie vom 17.11.1972

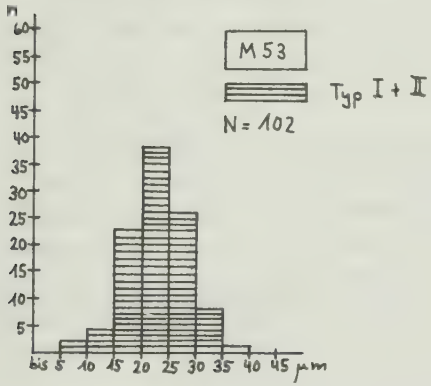
Färbungen der Gefrierschnitte: Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4, PAS, saure Phosphatase, Acetylcholinesterase, Naphthylesterase.

Die Muskelfasern waren hochgradig vakuolisiert und nur noch

stellenweise ganz erhalten. Bei der PAS-Reaktion mit und ohne Diastase-Behandlung zeigte sich, daß die Vakuolen mit Glykogen gefüllt waren.

Die Enzymreaktionen waren in den noch erhaltenen Muskelfasern erkennbar (ATPase, oxidative Enzyme, Phosphorylase). Die saure Phosphatase und die unspezifischen Esterasen waren vermehrt. Ein Histogramm wurde zwar angefertigt, es fand sich aber keine gute Unterscheidung zwischen Typ I und Typ II, da fast alle Fasern vakuolisiert waren.

Histologische Diagnose: Glykogenose



C. Progressive Muskeldystrophie

M 370: 4 1/2jähriger Junge

Muskelbiopsie vom 24.8.1976 aus dem M. quadriceps links

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4.

Die Biopsie deckte das typische Bild einer progressiven Muskeldystrophie mit abgerundeten Fasern auf, die Kaliberunterschiede und z.T. zentralisierte Kerne zeigten. An einigen Stellen fanden sich akute Fasernekrosen und von Phagozyten durchsetzte Muskelfasern. Entzündliche Infiltrate waren nicht vorhanden, es fiel aber eine starke Zunahme des interstitiellen Bindegewebes mit "Ummauerung" einzelner Fasern

auf.

Die Enzyme zeigten ein regelrechtes "Mosaikmuster". Die hellgelbe Phosphorylase-Reaktion bei akut-nekrotischen Fasern gab einen Hinweis auf eine irreversible (dysmetabolische) Störung dieser Fasern. Auf ein Histogramm wurde wegen des eindeutigen Befundes verzichtet.

Histologische Diagnose: progressive Muskeldystrophie

D. Kongenitale Muskeldystrophie

M 142: 6 Wochen altes Mädchen

Muskelbiopsie vom 6.6.1974 aus dem M. quadriceps

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,7; pH 4,2; PAS, Oil red O, saure Phosphatase.

Im histologischen Bild fand sich eine Abrundung der Muskelfasern mit hochgradigen Kaliberschwankungen (Faserdurchmesser: 2 - 20 µm; Altersdurchschnitt: 10 - 12 µm). Die großen bläschenförmigen Kerne waren nur gelegentlich zentral lokalisiert. Es zeigten sich neben Basophilie Nekrose und Phagozytose der Fasern. Das Interstitium war unauffällig ohne entzündliche Infiltrate, Fibrose oder Fettvermehrung. Die Nervenäste wiesen keine Besonderheiten auf.

Bei den enzymhistochemischen Untersuchungen waren die oxidativen Enzyme leicht verwaschen mit normaler Verteilung der Typ I- und Typ II-Fasern. Die ATPase bot ein nur wenig erhaltenes 2-Faser-Muster (deshalb kein Histogramm),die Kaliberschwankungen betrafen alle Fasertypen. Eine Typengruppierung oder -prädominanz war nicht zu sehen. Bei der PAS-Färbung wiesen einzelne Fasern einen stark PAS-positiven oder PAS-negativen Rand auf. Mit der Oil red O-Methode ließ sich ein mäßiger Fettgehalt in den Fasern darstellen, wobei einzelne größere Fasern besonders reich an Lipidtropfen waren.

Da dieser Fall besondere diagnostische Probleme aufwarf, wurde zusätzlich eine elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt. Hierbei war in einzelnen Fasern die normale

Struktur aufgehoben, die Myofibrillen hochgradig desorganisiert. Stellenweise erkannte man Ansammlungen von Mitochondrien, Myofilamenten, Glykogen und Säckchen des ER.

Histologische Diagnose: kongenitale Muskeldystrophie

M 261: 7jähriges Mädchen

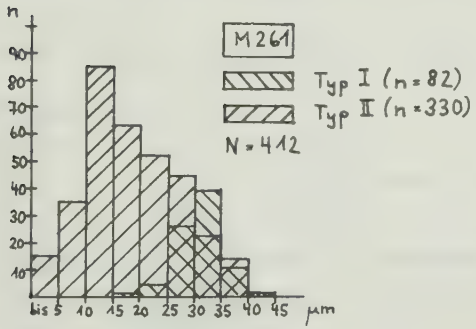
Muskelbiopsie vom 30.6.1975 aus dem M. vastus lat. rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,7; pH 4,2; MGDH.

Im histologischen Bild fiel eine leichte Verdickung des interstitiellen Bindegewebes, allerdings nur der Hauptsepten, auf. Die Muskelfasern waren meist abgerundet, viele hypo- bis atrophisch, und wiesen nur vereinzelt zentrale Kerne auf. Entzündliche Infiltrate fehlten, die Gefäße waren unauffällig.

Im enzymhistochemischen Bild war das Mosaikmuster erhalten, die Hypo- bis Atrophie der Fasern betraf fast nur die Typ II-Fasern, die auch eine Prädominanz zeigten.

Histologische Diagnose: kongenitale Muskeldystrophie



M 342: 12 Monate altes Mädchen

Muskelbiopsie vom 16.4.1976 aus dem M. quadriceps links

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2; PAS (mit und ohne Diastase), alkalische Phosphatase.

Es fanden sich zahlreiche, z.T. in Grüppchen liegende, hypo- und atrophische Fasern, stellenweise von verdicktem Bindegewebe umgeben. Fasernekrosen oder zentrale Kerne ließen sich nicht nachweisen. Eine leichte Fettdurchwachsung des Bindegewebes war wahrnehmbar. Entzündliche Veränderungen zeigten sich nicht.

Die hypo-/atrophischen Fasern gehörten beiden Fasertypen an.

Histologische Diagnose: kongenitale Muskeldystrophie

Da die Gruppe D: "Kongenitale Muskeldystrophie" beträchtliche differentialdiagnostische Probleme mit sich brachte, wurden unsere Biopsien mit 5 der Fälle verglichen, die Rotthauwe, Kowalewski und Mumenthaler 1969 beschrieben. Für die freundliche Überlassung der histologischen Präparate möchte ich Herrn Prof. Mumenthaler herzlich danken. Leider handelte es sich nur um in Paraffin eingebettete Schnitte, so daß sie mit unseren nicht enzymhistochemisch verglichen werden konnten (Färbungen: H.E. und van Gieson). Bezüglich der Krankengeschichte der Patienten und der histologischen Befunde der Muskelbiopsien sei auf den obengenannten Artikel verwiesen.

Die histologischen Ergebnisse konnten bestätigt werden, wobei vielleicht noch die folgenden Angaben zu ergänzen sind.

Fall 4: B., Marion: In der Muskulatur fanden sich vereinzelt zentrale Kerne, die Fasern waren z.T. abgerundet.

In einem Brief vom 12.11.1975 teilte uns Herr Prof. Rotthauwe mit, daß das Kind inzwischen verstorben sei. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Fall 5: Sch., Heide: Die Kerne waren rund und relativ groß im Vergleich zum Faserdurchmesser. Eine angeschnittene Muskelspindel schien auffällig zu sein: zwischen ihrem adventitiellen Bindegewebe und den inneren Fasern befand sich ein relativ großer Zwischenraum.

Prof. Rotthauwe wies darauf hin, daß es sich wahrscheinlich um eine kongenitale Muskeldystrophie gehandelt habe; darauf deute die Obduktion einer ähnlich erkrankten Schwester hin.

Fall 6: M., Christoph: Die Muskelfasern erschienen z.T. abgerundet. Das Fettgewebe hatte etwas zugenommen.

Fall 7: W., Alexander: Es fielen opake Fasern mit mehreren Kernen auf (Durchmesser ca 20 µm), z.T eine Abrundung der Fasern. Es erhob sich die Frage, ob es sich nicht auch um eine spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann, handeln könnte.

Fall 8: B., Klaus: Im Längsschnitt zeigten sich sehr vereinzelt myositische Infiltrate (Trichrom). Die Diagnose einer kongenitalen Muskeldystrophie wurde in Frage gestellt und eine entzündliche Erkrankung in Erwägung gezogen.

E. Central Core Disease

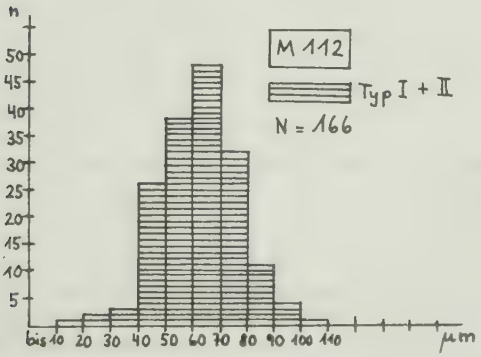
M 112: 8jähriger Junge

Muskelbiopsie vom 14.1.1974 aus dem M. quadriceps rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2; SDH; LDH.
Bei der Untersuchung zeigten die Muskelfasern eine Atrophie mit interstitieller Fett- und Bindegewebswucherung.

Histochemisch wiesen fast alle Muskelfasern zentrale enzymfreie Areale auf; eine Fasertypisierung war nicht vorhanden. Ein Histogramm, das trotzdem angefertigt wurde, zeigte, daß die meisten Faserdurchmesser zwischen 60 und 80 µm lagen.

Histologische Diagnose: Central Core Disease



II. Unstrukturierte Muskelerkrankungen

A. "Benigne kongenitale Hypotonie"

M 118: 8 Wochen altes Mädchen

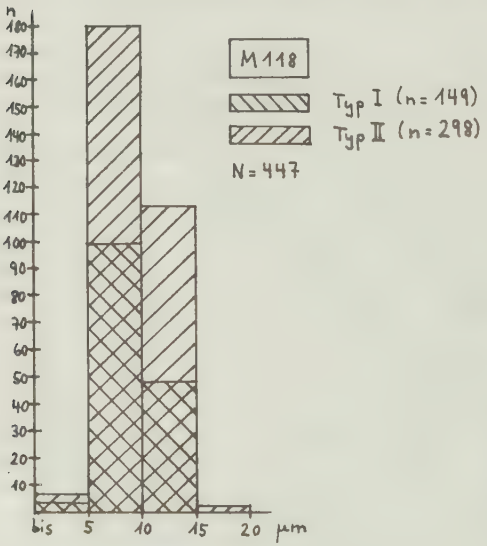
Muskelbiopsie vom 15.2.1974 aus dem M. vastus lat. links

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2; PAS.

Das histologische Bild deckte eine isomorphe Hypotrophie der Muskelfasern auf.

Die enzymatischen Reaktionen wichen nicht von der Norm ab; das Histogramm bestätigte die diffuse Hypotrophie, die Typ I- und Typ II-Fasern gleichmäßig befiel.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



M 120: 12 Monate alter Junge

Muskelbiopsie vom 25.2.1974 aus dem M. vastus lat. rechts

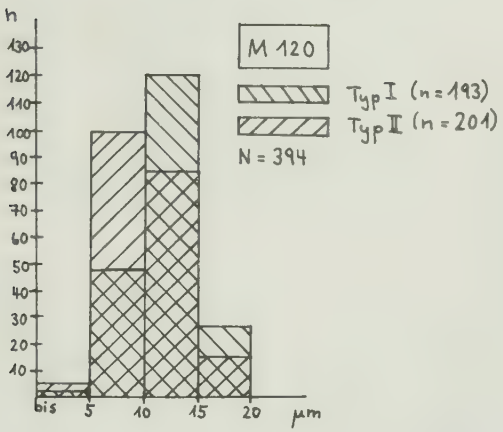
Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2; PAS.

Das lichtmikroskopische Bild zeigte keine pathologischen Besonderheiten. Die Fasern waren alle gleich groß, ihre enzy-

matische Ausstattung entsprach der Norm. Denervationszeichen oder entzündliche Infiltrate waren nicht vorhanden. Das Interstitium schien leicht verdickt.

Das Histogramm deckte eine diffuse Hypotrophie beider Fasertypen auf.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



M 128: 12 Monate alter Junge

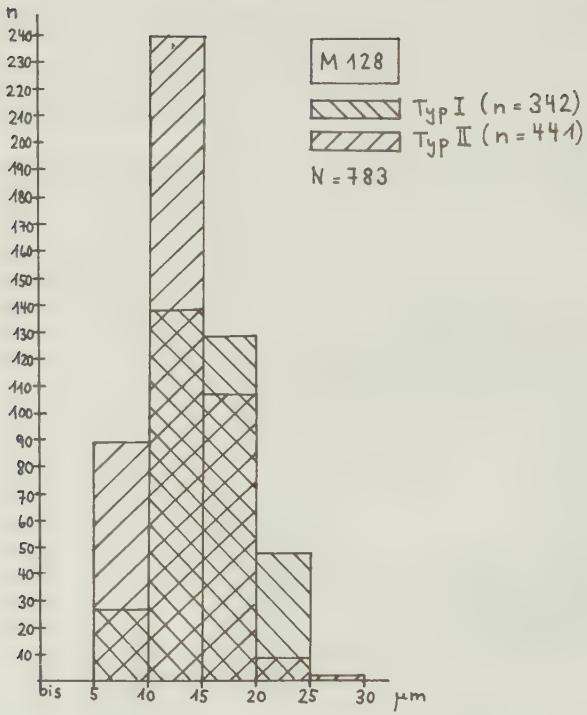
Muskelbiopsie vom 26.3.1974 aus dem M. quadriceps rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2.

Sämtliche Muskelfasern waren diffus verkleinert (s. Histogramm), weitere Besonderheiten fanden sich nicht.

Die enzymatischen Reaktionen entsprachen der Norm.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



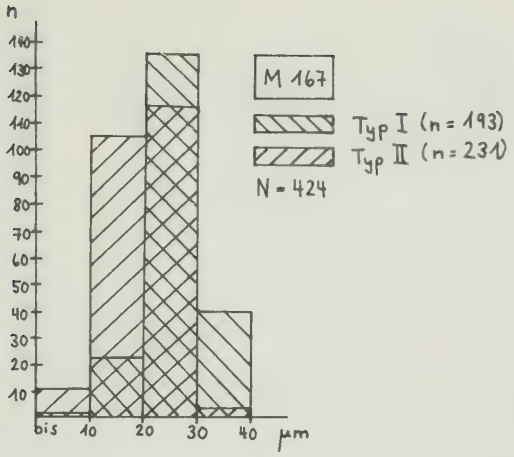
M 167: 3jähriger Junge

Muskelbiopsie vom 16.7.1974

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4.

Es fanden sich keine pathologischen Alterationen, die Muskulatur schien altersgemäß unauffällig entwickelt.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



M 268: 14 Monate altes Mädchen

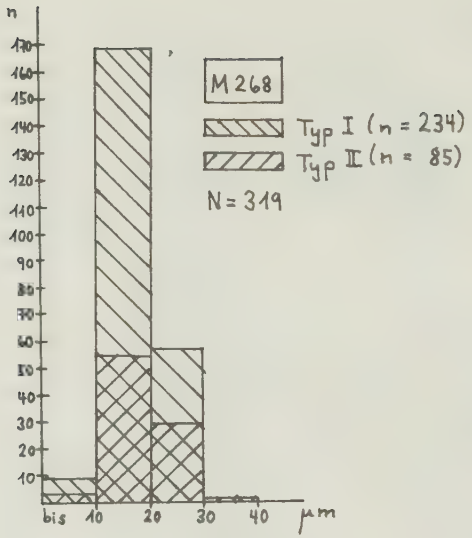
Muskelbiopsie vom 11.7.1975 aus dem M. vastus rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; MGDH.

Das Exzisum war histologisch unauffällig. Das interstitielle Bindegewebe war nicht vermehrt, entzündliche Infiltrate fehlten. Die Muskelfasergröße verhielt sich altersentsprechend, lediglich einzelne unregelmäßig verteilte Fasern erschienen hypotrophisch.

Das Histogramm deckte eine Prädominanz der Typ I-Fasern auf.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



M 338: 17 Monate alter Junge

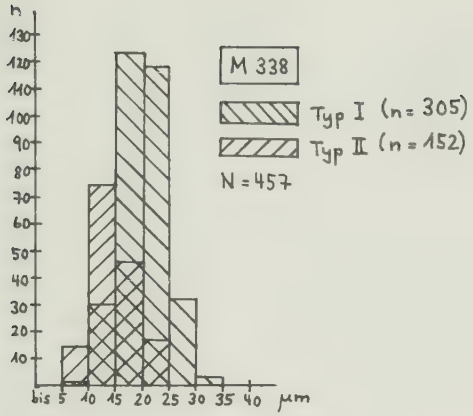
Muskelbiopsie vom 16.4.1976 aus dem M. quadriceps rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2; Phosphorylase, PAS.

Pathologische Befunde konnten nicht erhoben werden. Die Muskelfasern waren altersentsprechend groß, lediglich einzelne sog. Wohlfart-Fasern (Wohlfart, 1937) wiesen auf eine mögliche verzögerte Entwicklung hin. Nervenäste, Gefäße und interstitielles Bindegewebe sahen unauffällig aus, entzündliche Veränderungen waren nicht nachweisbar.

Die Reaktionen sämtlicher untersuchter Enzyme und die PAS-Methode fielen normal aus. Im Histogramm überwogen die Typ I-Fasern, während die Typ II-Fasern etwas hypotroph erschienen.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



M 339: 16 Monate altes Mädchen

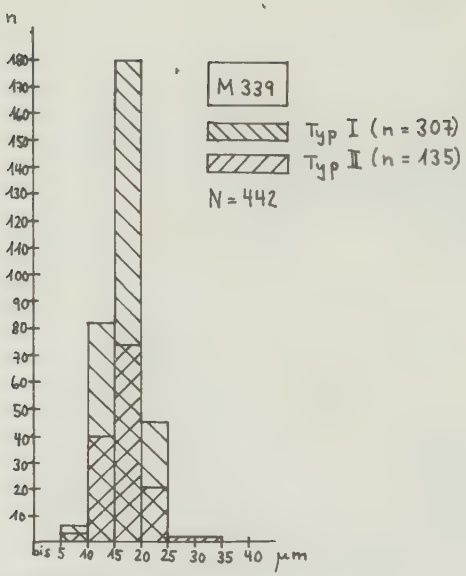
Muskelbiopsie vom 16.4.1976 aus dem M. quadriceps rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2; PAS (mit und ohne Diastase).

Es fanden sich keine pathologischen Befunde, lediglich eine leichte Hypotrophie einzelner Fasern.

Die hypotrophen Fasern waren von beiden Fasertypen, die enzymhistochemischen Reaktionen verliefen normal. Im Histogramm überwogen die Typ I- Fasern.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



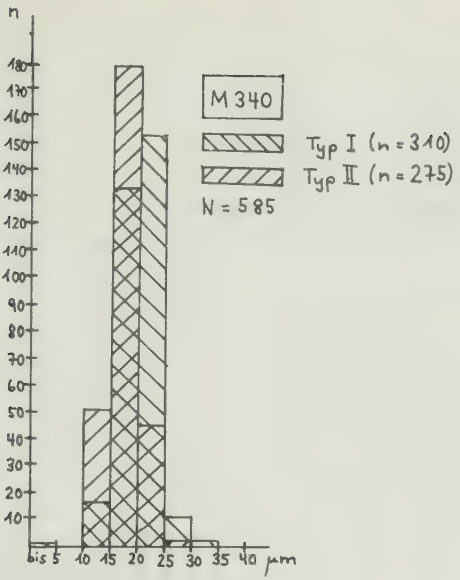
M 340: 16 Monate altes Mädchen

Muskelbiopsie vom 16.4.1976 aus dem M. quadriceps rechts

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2.

Als pathologische Besonderheit wurden vereinzelte basophile Muskelfasern und Fasern mit zentral lokalisierten Kernen angesehen. Hierbei könnte es sich um regenerierende Fasern nach einer rhabdomyolytischen Episode handeln.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie; möglicherweise Restzustand nach blander Rhabdomyolyse.



M 347: 7 Monate alter Junge

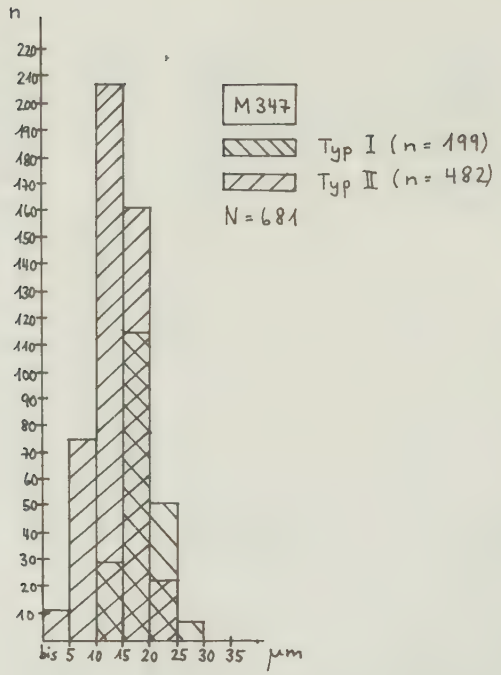
Muskelbiopsie vom 14.5.1976

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4.

Es fanden sich z.T. normal große Fasern, z.T. sehr kleine, deren Zytoplasma sich aufzulösen schien. Die Kerne waren peripher lokalisiert. Das interstitielle Bindegewebe und die Gefäße waren unauffällig, für eine Entzündung bestand kein Anhalt.

Die Enzyme zeigten das normale Mosaikmuster, einzelne Typ II-Fasern erschienen hypo- bis atrophisch.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie



M 348: 2jähriger Junge

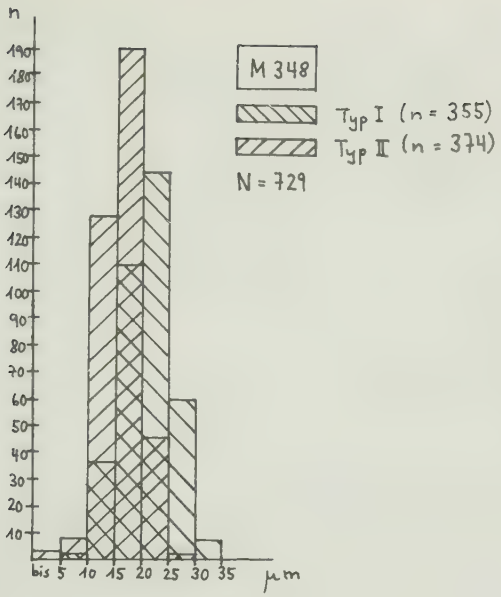
Muskelbiopsie vom 14.5.1976

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4.

Im histologischen Bild fielen unterschiedlich große Fasern auf, wobei vor allem die Typ II-Fasern etwas hypotroph imponierten (s. Histogramm). Das peri- und endomysiale Bindegewebe war leicht vermehrt.

In den enzymhistochemischen Schnitten war das normale Schachbrettmuster vorhanden.

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie
Differentialdiagnostisch muß an eine primäre zerebrale Erkrankung gedacht werden (s. Familienanamnese).



B. Neuroaxonale Dystrophie

M 109: 16 Monate alter Junge

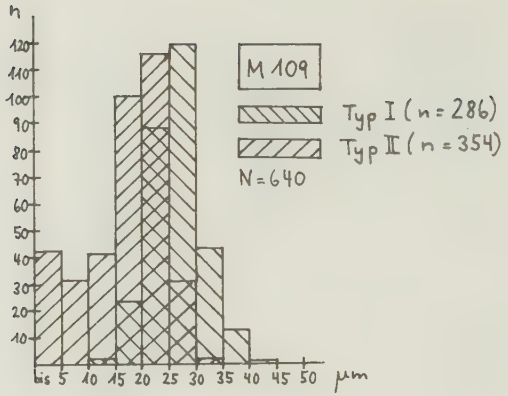
Muskelbiopsie vom 18.12.1973 aus dem M. quadriceps links

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, Phosphorylase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2.

Auf den vorliegenden Schnitten waren die Muskelfasern von normaler Form mit peripher gelegenen Kernen. Das Interstitium war leicht vermehrt.

Die Phosphorylase- und ATPase-Reaktion waren unauffällig, die oxidativen Enzyme leicht verwischt, das 2-Faser-Muster war aber vorhanden. Die Typ II-Fasern (vor allem Typ IIb, wie auf den mit ATPase pH 4,6 und pH 4,2 behandelten Schnitten nachgewiesen werden konnte) waren hypotroph.

Histologische Diagnose: kongenitale Hypotonie. Die Typ IIb-Hypotrophie könnte Ausdruck einer vorgeschalteten zentralnervösen Störung sein.



M 182: 2jähriger Junge (Obduktion)

Muskelexzisa aus Leichenmuskel vom M. quadriceps rechts vom 19.9.1974, 24 h post mortem entnommen

Färbungen der Gefrierschnitte: H.E., Trichrom, NADH-Diaphorase, ATPase pH 9,4; pH 4,6; pH 4,2.

Es fanden sich keine pathologischen Veränderungen außer einer Hypotrophie der Typ II- (besonders Typ IIb-) Fasern. Der Befund entspricht dem beim Bruder (M 109) erhobenen.

Ein Histogramm wurde nicht angefertigt, da in den Enzymreaktionen die Unterscheidung von Typ I und Typ II nur schlecht möglich war.

D Diskussion

1.) Entwicklung der Begriffe "Myatonia congenita", "Amyotonia congenita", "Oppenheimsche Krankheit"

Schon 1893 berichtete Hoffmann über 4 "schlaffe" Kinder mit ähnlicher klinischer Symptomatik, die z.T. "Hampelmannsgelenke" zeigten. Die Obduktion eines der Kinder deckte eine starke Atrophie der vorderen Rückenmarkswurzeln und der Muskelfasern "in allen Stadien" auf und ließ das Rückenmark als primären Sitz der "spinalen Muskelatrophie" (Typ Werdnig-Hoffmann) erkennen.

"Allgemeine und lokalisierte Atrophie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter", bei der "der ganze Körper des Kindes oder auch nur bestimmte Abschnitte" "eigentümlich schlaff und bewegungslos" waren, verbunden mit Abschwächung oder Fehlen der Sehnenreflexe, sah Oppenheim 1900 als kongenitales Leiden an, das als verzögerte und verspätete Entwicklung der Muskulatur zu verstehen sei und sich im Laufe der Zeit bessern werde. Eine Entwicklungshemmung der Vorderhornzellen schloß er aber nicht aus. 1904 stellte Oppenheim einen ersten Fall von "Myatonia congenita", ein Kind mit auffälliger Schlaffheit der Muskulatur, aber erhaltenen sensiblen Funktionen, vor. Es ist hervorzuheben, daß Oppenheim, auf dessen Begriff "Myatonia congenita" sich in den folgenden Jahrzehnten zahlreiche Autoren berufen, keinen Fall histologisch untersucht hat.

Auch Batten beschrieb 1903 3 Kinder mit Muskelschwäche ("Myopathie, infantiler Typ"), ohne histologische Untersuchungen durchzuführen. Dagegen fand Beevor 1902 bei 2 Kindern mit ähnlichen Muskellähmungen bei der Autopsie einmal eine spinale Muskelatrophie, im 2. Fall Hämorrhagie ins Rückenmark.

Im von Spiller 1904/05 untersuchten Fall eines Kindes von 22 Monaten mit Hypotonie aller Gliedmaßen wurden bei der Autopsie Muskelveränderungen in Form von Fett- und Bindegewebszunahme, Faserverschmälerung, aber keine Veränderung im Rückenmark oder Gehirn festgestellt. Spiller sah diesen Fall als typisch für congenitale Myatonie, wie sie Oppenheim beschrieben habe, an. Er unterschied diese Krankheit von der progressiven Muskeldystrophie dadurch, daß familiäres Vorkommen und ein Fortschreiten der Erkrankung fehlten.

Mehrere Autoren griffen in der Folge das Problem der kindlichen Hypotonie auf, z.B. Bing 1907 mit 2 hypotonen Kindern, davon eins mit Rachitis, das andere mit "Myatonia congenita". Er stellte die Hypothese auf, daß bei der "Myatonia congenita" eine Hemmungsmißbildung nicht der Muskulatur, sondern "der Tonus regulierenden Bahnen" vorläge. Einen weiteren Autopsiefall von "Myatonia congenita" ("maladie d'Oppenheim") beschrieb 1907 Baudouin, der bei der Untersuchung der Muskulatur an den Nerven eine Verzögerung der Myelinisation, ansonsten aber typische myopathische Veränderungen bemerkte.

Collier und Wilson gaben einen Überblick über bis 1908 veröffentlichte Fälle und stellten als charakteristische Befunde bei "Amyotonia congenita" (der neue Name wurde gewählt, um eine Verwechslung mit Myotonia zu vermeiden) heraus: a) congenitale Hypotonie ohne familiäres Auftreten, b) keine Muskelatrophie, c) progressive Besserung der Symptomatik, d) Rückkehr der tiefen Sehnenreflexe nach monate- bis jahrelanger Abwesenheit, e) histologisch in den Muskeln Fett- und Bindegewebsvermehrung, z.T. hypertrophische Muskelfasern. Diese Beschreibung läßt an eine Muskeldystrophie denken, wie sie auch Howard 1908 bei einer Autopsie vorfand ("Dystrophia muscularis congenita"). Collier und Holmes sahen 1909 die morphologische Ähnlichkeit der "Amyotonia" mit den Myopathien als sicher an, stellten aber fest, daß der klinische Aspekt dieser Krankheit ganz verschieden sei von dem irgend einer anderen beschriebenen Myopathie. Batten (1910) rechnete die "Myatonia congenita" ebenfalls zu der Gruppe von Myopathien, zu denen er 3 zählte: a) Myatonia congenita, b) Myotonia atrophica, c) distaler Typ. Einen weiteren Autopsiefall eines hypotonen Kindes, bei dem die Muskeln dystrophisch verändert waren, stellten Lereboullet und Baudouin (1909) vor, während Foerster (1910), der 4 Fälle des "atonisch-astatischen Typus der infantilen Cerebrallähmung" vorstellte, in 2 Fällen (Autopsie) das ausgesprochene Bild der (infantilen) lobären Sklerose fand und den beschriebenen Symptomenkomplex von der Erkrankung des Stirnhirns abhängig machen wollte. Nach Howard (1908) teilte Schlivek 1910 einen 2. Fall von "congenitaler Muskeldystrophie" mit (eine Muskelbiopsie wurde aber nicht durchgeführt).

Die manchmal auftretende Ähnlichkeit zwischen "Myatonia congenita"

und spinaler Muskelatrophie betonte 1911 Batten, der hervorhob, daß klinisch bei spinaler Atrophie die Muskellähmung ausgeprägter und die Hypotonie schwächer sei als bei "Myatonia congenita". Greenfield und Stern (1927) sprachen auch von der anatomischen Identität der Werdnig-Hoffmannschen und Oppenheimschen Form der infantilen Muskelatrophie. Interessant ist, daß sie bei 3 Fällen, die klinisch als "Amyotonia congenita" beschrieben wurden, Veränderungen in den Vorderhornzellen und peripheren Nerven mit Atrophie der Muskelfasern fanden.

Councilman und Dunn (1911), Haushalter (1920), Silberberg (1923), Ullrich (1930) und Menges (1931) sahen in ihren Fällen von "Myatonia congenita" Veränderungen an der Muskulatur vor allem im Sinne dystrophischer Zeichen (Menges sah seinen Fall "als eine frühkindliche Form der Erbschen Krankheit" an), während Rückenmark und Gehirn unverändert blieben. Im Gegensatz zu früheren Ansichten (z.B. Collier 1909) beurteilte Ullrich die Prognose der "Myatonia congenita" nicht unbedingt als günstig. Auch meinte er, daß diese Krankheit "natürlich ... so wenig wie etwa die Bezeichnung 'cerebrale Kinderlähmung' als exakte Diagnose angesehen" werden könnte. "Die pathologisch-anatomische Grundlage der Myatonia congenita ist keine einheitliche; es kommen wie bei den progressiven Muskelatrophien höherer Altersstufen spinale, neurale und myopathische Formen vor". Ähnlich äußerte sich Silberberg, der die "Myapathia atonica congenita" als klinisch etwas Einheitliches, anatomisch etwas Verschiedenartiges" ansah und zuvor beschriebene pathologisch-anatomische Befunde folgendermaßen zusammenfaßte:"Die Myatonia kann durch Erkrankung irgendeines Teiles der nervösen Leitungsbahn oder der Muskulatur allein hervorgerufen werden, wofür auch die einzelnen festgestellten pathologischen-anatomischen Veränderungen sprechen, und es liegt gar keine Veranlassung vor, an diesem oder jenem der erhobenen Befunde zweifeln zu müssen".

In ihren "Studien über angeborene Lähmung bzw. angeborene Hypotonie" sah de Lange 1937 die Werdnig-Hoffmannsche und die "Oppenheimsche Krankheit", die nicht weiter differenziert wurde, als identisch an und prägte den Begriff "Werdnig-Hoffmann-Oppenheimsche (W-H-O-) Krankheit", wobei sie das ZNS dieser schlaffen Kinder "als

familial- bzw. heredodegenerativ veranlagt" betrachtete. "... die sogenannten Fälle von W-H-O-Krankheit bei intaktem ZNS" sah die Autorin "in Wirklichkeit" als "Fälle von primärer Muskelatrophie respective Muskeldystrophie" an.

In seiner 1940 zum erstenmal beschriebenen Familie mit 13 Kindern, von denen 6 nach der Geburt außerordentlich schlaff waren, beobachtete Turner, daß der Krankheitsverlauf einer "Amyotonia congenita" im Lauf der Zeit (Turner 1940, 1949; Turner und Lees, 1962) in eine lokale Muskelatrophie und Fehlen von Schlaffheit überging. Er betonte noch einmal, daß "Amyotonia congenita" eher ein Symptom als eine Krankheit sei und entweder durch eine kongenitale Myopathie oder eine spinale Affektion unbekannter Ätiologie mit Beziehung zur Werdnig-Hoffmannschen Krankheit hervorgerufen werden könnte.

Die Verwirrung, die bis 1950 (und darüber hinaus) über die Begriffe "Myatonia congenita", "Amyotonia congenita" oder "Oppenheimsche Krankheit" herrschte, veranlaßte auch Brandt 1950 zu der Feststellung, daß es nicht möglich sei, ein genaues Bild dieser Krankheit aufzuzeigen, sondern daß "Muskelhypotonie ein ziemlich häufiges Symptom bei einer Reihe von unterschiedlichen Krankheiten" sei und weitere Untersuchungen nach sich ziehen sollte.

Zwar wurden auch noch in der Folgezeit die obengenannten Begriffe verwandt, doch fand der Ausdruck "floppy infants", den Shy und Magee 1956 für hypotone Kinder gebrauchten, zunehmend Anklang.

2.) Einführung enzymhistochemischer Methoden zur Untersuchung einer Muskelbiopsie

Die Anwendung enzymhistochemischer Methoden auch bei der Routineuntersuchung (stellvertretend für viele andere seien hier nur Engel, 1962, 1967; Barka, 1963; Pearson, 1967; Dubowitz und Brooke, 1973; Brooke und Kaiser, 1974, genannt) setzte neue Akzente in der Beurteilung einer Muskelbiopsie. Das sogenannte "Schachbrettmuster", das bei den histochemischen Reaktionen durch den unterschiedlichen Enzymgehalt in den einzelnen Fasertypen entsteht, konnte vielfältig verändert sein. So ließen sich jetzt an Biopsien, die früher bei Färbungen wie H.E. oder van Gieson als normal angesehen worden wären, pathologische Abweichungen feststellen, z.B. selektive Atro-

phie oder Hypertrophie eines einzelnen Fasertyps, Fehlen eines bestimmten Enzyms (wie bei der McArdle-Krankheit, s. Rowland et al., 1963) oder strukturelle Faserveränderungen (wie "central cores" oder "nemaline bodies"). Brooke und Kaiser meinten 1974, daß Begriffe wie "selektive Fasertyp-Atrophie, Fasertyp-Prädominanz und Fasertyp-Gruppierung" die alten Ausdrücke (z.B. "pyknotische Kernverklumpung") ersetzen und daß die traditionellen Konzepte über neurogene und myopathische Veränderungen von einer genauen Schilderung der aktuellen Krankheit verdrängt werden.

3.)a) Aufteilung des "Floppy infant-Syndroms"

Enzymhistochemische Untersuchungen ermöglichten also eine weitere Aufteilung des "Floppy infant-Syndroms" in Einzelkrankheiten. Von den Autoren, die eine Einteilung vornahmen, trennten die meisten "myopathische" und "neurogene" Erkrankungen und beließen eine oder mehrere Gruppen, in die "benigne kongenitale Hypotonie" und undifferenzierte oder symptomatische Formen aufgenommen wurden.

So teilten Shy und Magee (1956) ihre "floppy infants" auf in 1.) progressive spinale Atrophien im Kindesalter (Werdnig-Hoffmannsche Krankheit), 2.) progressive Muskeldystrophie im frühen Kindesalter, 3.) einen Symptomenkomplex, wie ihn Oppenheim 1900 beschrieb. Walton (1957) unterschied 1.) infantile spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome, 2.) symptomatische Hypotonie, die auch neuromuskuläre und muskuläre Krankheiten umfaßte, und 3.) "benigne kongenitale Hypotonie". Eine Klassifizierung nach dem primären Sitz der Erkrankung nahm Rabe 1964 vor. Demnach konnte Hypotonie ihren Ursprung haben im ZNS, im Rückenmark, an der neuromuskulären Verbindung, im Muskel selbst oder sekundär nach Erkrankung spinaler Nerven. Ähnlich teilten Jebsen et al. ein, die I. Erkrankungen des ZNS und II. Erkrankungen der neuromotorischen Einheit noch III. Stoffwechselkrankheiten hinzufügten (1961).

Tönnis (1962) erachtete es für notwendig, neben "A. Erkrankungen des Rückenmarks, der peripheren Nerven und der Muskulatur", "B. Cerebralen Erkrankungen", auch "C. Allgemeinerkrankungen" und "D. Erbliche Konstitutionsanomalien ("Mesenchymerkrankungen")" aufzuführen. Sedgwick und Yamazaki stellten Myasthenia gravis und Neuritis als mögliche Ursachen von Hypotonie im Kindesalter gesondert heraus

(1963), während Hennequet 1967 wieder der "benignen kongenitalen Hypotonie" eine Sonderstellung zuerkannte.

Beckmann setzte sich für folgende Einteilung ein: A. Myogene Ursachen, B. Neurogene bzw. spinale Ursachen und Störungen der neuromuskulären Synapse, C. Metabolische Ursachen, D. Chromosomenanomalien, E. Mesenchymerkrankungen (1971).

Dubowitz dagegen teilte seine "Floppy infants" (1969) nach klinischen Gesichtspunkten in zwei große Gruppen auf: I. paralytische Formen (Muskelschwäche mit gelegentlicher Hypotonie) und II. nichtparalytische Formen (Hypotonie ohne wesentliche Muskelschwäche) und unterteilte diese weiter nach pathologisch-anatomischen Kriterien.

Alle diese Einteilungen sind natürlich willkürlich, so auch die folgende, die bei hypotonen Kindern nach mikroskopischen Gesichtspunkten 2 Hauptgruppen unterscheidet:

I. Strukturierte Muskelerkrankungen

II. Unstrukturierte Muskelerkrankungen (Gullotta, 1974).

Bei den strukturierten Myopathien kann ein pathomorphologischer Befund erhoben werden. Sie lassen sich weiter aufteilen in "alte" Myopathien, die verschiedene länger bekannte, relativ klar umrissene Krankheitsbilder umfassen, und "neue" Myopathien, die erst in den letzten Jahren mit Hilfe von Enzymhistochemie und Elektronenmikroskopie entdeckt wurden.

Bei den unstrukturierten Myopathien ist das morphologische Bild entweder normal, oder der einzige pathologische Befund besteht in einer selektiven Kaliberschwankung der Muskelfasern.

I. Strukturierte Muskelerkrankungen

1.) "Alte" Myopathien

A Spinale Muskelatrophie
B Dystrophia myotonica
C Glykogenosen
D Progressive Muskeldystrophie
E Kongenitale Muskeldystrophie

2.) "Neue" Myopathien

A Central Core Disease und Multicore Disease
B Nemaline Disease (Rod Disease)
C Mitochondriale Myopathie(n)
D Zentronukleäre Myopathie (Myotubuläre Myopathie)
E Fingerprint Body Disease
F Reducing Body Disease
G Sarcotubular Disease
H Myopathie mit Myofibrillenauflösung in den Typ I-Fasern
I Kongenitale Fasertyp-Disproportion
K Myopathie mit Typ I-Faser-Atrophie und zusätzlichen Veränderungen
L Myopathie mit Typ II-Faser-Hypotrophie

II. Unstrukturierte Muskelerkrankungen

A "Benigne kongenitale Hypotonie"
B Hypotonie bei anderen Grundleiden

3.)b) Das morphologische Substrat des "Floppy infant-Syndroms" - Vergleiche eigener Beobachtungen mit Literaturfällen

I. Strukturierte Muskelerkrankungen

1.) "Alte" Myopathien

A Spinale Muskelatrophie

Das Krankheitsbild der spinalen Muskelatrophie ist genau beschrieben, zum erstenmal 1893 von Hoffmann. Er erkannte, daß die Krankheit auf eine starke Atrophie der vorderen Rückenmarkswurzeln zurückzuführen ist und zu einer Atrophie der Muskelfasern führt. Weitere Fälle teilten z.B. 1911 Batten, 1950 Brandt und 1958 Greenfield et al. mit, die gleiche Befunde wie Hoffmann erhoben.

Das morphologische Substrat der spinalen Muskelatrophie ist oft relativ einförmig; es finden sich typische Veränderungen mit sektorförmigen Faseratrophien, die enzymhistochemisch meist gleich sind (was auf die gleiche Nervenversorgung hinweist), wie auch in unseren Fällen M 163 und M 301. Das interstitielle Fett- und Bindegewebe hat nur wenig zugenommen, zentrale Kerne werden selten angetroffen. Die Diagnose wird meist leicht gestellt, man muß aber berücksichtigen, daß gelegentlich Schwierigkeiten auftauchen können. So soll sich, vor allem in Spätstadien, diese Krankheit manchmal nicht von einer Muskeldystrophie unterscheiden lassen (histologisch) (Munsat et al., 1969; Dubowitz und Brooke, 1973). Unser Fall M 70 weist auf dies Problem hin.

Wie der Fall M 35 zeigt, kann auch eine primäre Krankheit des Gehirns (Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis Christensen-Krabbe) mit Muskelveränderungen einhergehen, die histologisch als Werdnig-Hoffmannsche Krankheit imponieren. Interessant ist in diesem Fall, daß er mit einer selektiven Atrophie der Typ IIb-Fasern einherging, wie sie bei Schädigung des ersten motorischen Neurons auftreten soll.

B Dystrophia myotonica

Eine schwere Hypotonie findet man in 90 % der Fälle mit kindlicher Dystrophia myotonica (Zellweger und Ionasescu, 1975). Die Muskel-

biopsie kann entweder ein normales Bild zeigen (Dodge et al., 1965; Zellweger, 1966; Zellweger und Ionasescu, 1973) oder aber Veränderungen wie bei der Erwachsenenform, die beim Kind allerdings noch nicht so stark ausgeprägt sind (Aicardi.et al., 1975), z.B. Fasern mit zentralen Kernen oder Kernreihen im Längsschnitt, unterschiedliche Fasertyp-Größen (eine ausgeprägte selektive Atrophie der Typ I-Fasern findet sich hier noch nicht, wie Farkas et al. 1974 feststellten) und zahlreiche Satellitenzellen. Ein charakteristisches Zeichen bei Dystrophia myotonica stellen sog. "Ringbinden" dar, die als Sarkoplasmaschlauch um einzelne Muskelfasern gelegen sind, elektronenmikroskopisch aus wenigen Myofilamenten, Glykogengranula und selten einigen Mitochondrien bestehen und meist keine enzymatische Aktivität aufweisen (Farkas et al., 1974).

C Glykogenosen

Glykogenosen können mit Hypotonie der Muskulatur einhergehen. Frühes Auftreten mit schwerer Muskelschwäche wird oft bei der Glykogenose Typ II (Pompesche Erkrankung) angetroffen, die auf Mangel an α-1,4-Glucosidase zurückzuführen ist. Bei voller Ausprägung des Krankheitsbildes verbinden sich Kardiomegalie und Herzinsuffizienz mit Hypotonie und Muskelschwäche (Zellweger, 1966; Dubowitz, 1966). Die Muskelbiopsie ist entscheidend, um diese Krankheit von anderen Varianten des "Floppy infant-Syndroms" zu unterscheiden (Zellweger, 1972). Wie auch in unserem Fall M 53 deckt die PAS-Reaktion den Glykogengehalt der Muskelfasern auf, die mehr oder weniger vakuolisiert erscheinen. Mit dem Elektronenmikroskop läßt sich erkennen, daß das Glykogen in den Lysosomen oder außerhalb davon im Zytoplasma liegt und die normale Ultrastruktur der Fasern zerstört hat (Hudgson und Fulthorpe, 1975). Gelegentlich sollen die Fasern auch ungewöhnlich viele Fettropfen enthalten, die nicht auf einen Fasertyp beschränkt sind und gelegentlich fast so zahlreich wie in Fällen von Myopathien mit Lipidspeicherung erscheinen (Hudgson und Fulthorpe, 1975).

D Progressive Muskeldystrophie

Hypotonie ist bei der progressiven Muskeldystrophie kein hervorragendes Symptom, kann aber durchaus vorkommen, wie z.B. de Lange

(1937), Lelong (1962) und Tönnis (1962) berichteten. Das morphologische Bild wurde schon 1891 von Erb genau beschrieben und zeigt ein sogenanntes "typisch myopathisches" Muster, bestehend aus Faserdegenerationen und -phagozytosen, hypertrophischen Fasern, Zunahme der zentralen Kerne und Spaltbildungen der Muskelfasern. Zu den ersten Muskelveränderungen in den frühen Krankheitsstadien gehören hyaline Fasern, Regenerationen und leichte Fibrose des Endomysiums (Pearson, 1962; Bradley et al., 1972; Toop und Emery, 1974), zu denen sich später Fettvermehrung als Vakatwucherung gesellt. Das typische Mosaikmuster der Muskelfasern läßt sich in den Enzymfärbungen meist nachweisen, so auch in unserem Fall M 370; manchmal gelingt jedoch eine befriedigende Fasertypbestimmung nicht (Jerusalem, 1979). Interessant ist in unserer Beobachtung der negative Ausfall der Phosphorylase-Reaktion in einigen Fasern, der als irreversible Störung in akut-nekrotischen Muskelfasern angesehen wurde.

Über die Natur des zugrundeliegenden Prozesses bei der progressiven Muskeldystrophie sind in jüngster Zeit zahlreiche Überlegungen angestellt worden. Die myogene Hypothese, die das "typisch myopathische" Bild erklären soll, wird nur noch von wenigen Autoren vertreten, so z.B. von Thomsen et al. (1974), die den krankmachenden Prozeß in die Muskelfasern selbst verlegen. Hudgson et al. (1967) nehmen an, daß sich auf einer Stufe des Regenerationsprozesses bei Muskeldystrophie ein Defekt befindet, der die weitere Regeneration ineffektiv macht.

Einen Defekt in der Erythrozyten-Membran bei Patienten mit Duchennescher Muskeldystrophie stellt Attley (1974) zur Diskussion, während Appenzeller und Ogin (1975) mit ihrer Hypothese einer abnormen Funktion von sympathischen vasomotorischen Neuronen eine funktionelle Ischämie in aktiven Muskeln erklären. Untersuchungen von Bradley et al. (1975) sprechen allerdings gegen eine vaskuläre Ursache für diese Krankheit.

Die neurogene Hypothese wird von mehreren Autoren in den Vordergrund gestellt, so von McComas und Sica (1970, 1971) und von McComas et al. (1974), die eine chronische Dysfunktion der Motoneuronen annehmen ("kranke Motoneuronen"), die zum Tod des Neurons führen, und durch neue elektrophysiologische Techniken einen Verlust von motorischen Einheiten bei Muskeldystrophie und Myasthenia gravis nachweisen können. Dubowitz (1971) untermauert die neurogene Hypothese mit Tierexperimenten, bei denen er eine Änderung des enzymatischen Muskelfasermusters nach Kreuz-Innervation feststellt. Auch Dastur und Razzak (1973), Emery und Gosden (1974) sowie Rowland (1974) ziehen eine neurogene Hypothese in Betracht, die von Askanas und Hee (1974) experimentell gestützt wird. Both et al. fanden 1957 bei progressiver Muskeldystrophie elektronenmikroskopische Veränderungen, die mit denen bei neurogenen Atrophien identisch waren. Die "Schwellung des sarkoplasmatischen Retikulums" soll die allgemeinste Veränderung darstellen und einer dekompensierten Enzymsynthese entsprechen

E Kongenitale Muskeldystrophie

Die Diagnose "Kongenitale Muskeldystrophie" ist nicht unproblematisch und sowohl klinisch als auch histologisch schwer zu stellen.

Howard beschrieb 1908 einen 7jährigen Jungen, der bei der Autopsie die Zeichen einer Muskeldystrophie ohne Zunahme des Bindegewebes sowie Klumpfüße bot. Er sah den Fall als primäre Degeneration der Muskeln schon vor der Geburt an und bezeichnete ihn deshalb als "Dystrophia muscularis congenita". Über einen ähnlichen Fall berichtete 1910 Schlivek, der allerdings keine Muskeluntersuchungen durchführte.

Das lichtmikroskopische Bild ähnelt dem bei progressiver Muskeldystrophie (Burgalassi, 1961; Short, 1963; Afifi et al., 1969; Saida, 1973; Donner et al., 1975), es wird bestimmt durch Variation der Fasergröße, vermehrt zentrale Kerne, degenerative Faserveränderungen und Zunahme des endo- und perimysialen Bindegewebes sowie des Fettgewebes. Afifi et al. (1969) betonen das Fehlen von aktiven Regenerationsversuchen und von Phagozytosen. Cazzato und Walton fanden 1968 bei 5 Fällen von kongenitaler Muskeldystrophie stärkere Veränderungen an den Muskelspindeln (Atrophie der intrafusalen Fasern und Kapselverdickung) als bei anderen Arten von Muskeldystrophien (s. auch Nr. 5 der Fälle von Prof. Mumenthaler).

Mehrere Autoren untersuchten Fälle von kongenitaler Muskeldystrophie elektronenmikroskopisch und fanden Veränderungen der Myofilamente (Afifi et al., 1969) – die auch in unserem Fall M 142 vorhanden waren –, z.T. "ohne mitochondriale und ergastoplasmatische Alterationen" (Otto und Lücking, 1971), z.T. mit deutlichen, wie Schwellung der Mitochondrien und Dilatationen und Vakuolisierung des sarkoplasmatischen Retikulums (Nonaka et al., 1972). Besonders ausgeprägte Veränderungen am Z-Band stellten Ketelsen et al. (1971) fest.

Einige Autoren unterscheiden eine schwere und eine leichtere Form bei kongenitaler Muskeldystrophie (Zellweger et al., 1967a, b; Vassella et al., 1967; Rotthauwe et al., 1969; Defféminis Rospide et al., 1972). Zellweger et al. trennen die benigne Form von der mit schlechterer Prognose dadurch, daß sie bei ersterer basophile Fasern nachweisen können, die bei letzterer fehlen.

Ein Zusammenhang zwischen kongenitaler Muskeldystrophie und Skeletveränderungen, die dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita entsprechen, ist mehrfach beschrieben (Banker et al., 1957; O'Brien, 1962; Pearson und Fowler, 1963; Wharton, 1965; Gubbay et al., 1969; Amick et al., 1967; Vassella et al., 1967; Rotthauwe et al., 1969).Das klinische Bild bei kongenitaler Muskeldystrophie soll sich entweder in Arthrogryposis multiplex congenita oder "Amyotonia congenita" (Vassella et al., 1967) oder in einer Mischung von beiden zeigen (Banker et al., 1957).

Während Joseph (1972) tierexperimentell nachweisen kann, daß sich bei kongenitaler Muskeldystrophie keine morphologischen Auffälligkeiten in Motoneuronen, Rückenmark und -wurzeln finden, betonen japanische Autoren mögliche myogene und neurogene Veränderungen, die zu kongenitaler Muskeldystrophie und ausgeprägter Mikropolygyrie führen können (Murakami et al., 1975; Kamoshita et al., 1976).

Daß die kongenitale Muskeldystrophie möglicherweise keine Einheit ist, sondern mit wachsender Kenntnis über Muskelerkrankungen eventuell in mehrere Einzelkrankheiten aufgeteilt werden kann, diskutieren Donner et al. (1975). Jerusalem (1979) meint, "daß die Mehrzahl der bekannten Fälle muskelbioptisch lediglich mit formolfixierten Paraffinschnitten abgeklärt wurde und einige spezielle kongenitale benigne Myopathien und Stoffwechselanomalien dadurch möglicherweise unerkannt geblieben sind und irrtümlich in das Krankengut der kongenitalen Muskeldystrophie aufgenommen wurden".

2.) "Neue" Myopathien

A Central Core Disease und Multicore Disease

Shy und Magee beschrieben 1956 eine neue "kongenitale nicht-progressive Myopathie", die im Kindesalter mit Hypotonie einherging und bei der fast die Hälfte der zentralen Fasern eines Muskelfaserbündels verändert waren. Greenfield et al. (1958) gaben der neuen Krankheit den Namen "Central core disease". Sie zeichnet sich dadurch aus, daß vor allem die Typ I-Fasern derart befallen sind, daß die Zentren der Fasern mit abnorm anfärbbarem Material angefüllt sind, das eine vollständige Abwesenheit von Mitochondrien und eine starke Reduktion von anderer intermyofibrillärer Substanz

zeigt. Dubowitz und Roy (1970) wiesen nach, daß die "central cores" keine enzymatische Aktivität aufweisen (s. auch unseren Fall M 112). Zwei Arten von Central Core Disease stellten Brooke et al. fest (1970): eine mit über 99,5 % Typ I-Fasern, die alle "central cores" enthielten, eine andere mit Unterscheidung in Typ I- und Typ II-Fasern, bei der nur 50 % der Fasern befallen waren (z.T. nur Typ I, gelegentlich auch Typ II).

Tomonaga und Sluga (1969) verglichen Target-Fasern und Target-ähnliche Fasern, die diagnostische Hinweise auf einen Denervationsprozeß bieten, mit "central cores" und meinten, daß letztere "eine sehr langsame Denervation sein könnte". Schotland hielt Target-Fasern für nicht spezifisch und meinte, daß sie weder Information über Ätiologie und Pathogenese bieten (1969).

Schon Engel et al. stellten 1961 fest, daß die "cores" öfter multipel als einzeln auftreten. In der Folge beschrieben Andrew et al. (1971) 2 Fälle mit multifokaler Degeneration der Muskelfasern, die in Abnahme der Mitochondrien mit oder ohne Z-Band-Veränderungen bestanden. Sie nahmen eine Störung im "Lebenszyklus der Mitochondrien" an und gaben der Krankheit den Namen "Multicore Disease". Heffner et al. (1976) teilten ähnliche Befunde mit. Da Multicore Disease nicht ganz von Central Core Disease zu trennen ist, werden hier beide Krankheiten zusammengefaßt.

B Nemaline Disease (Rod Disease)

Ein vierjähriges hypotones Mädchen, dessen Muskeln zu 40 % zentrale oder periphere, multiple oder einzelne fadenförmige Aggregate aufwiesen, beschrieben Shy et al. 1963 zum erstenmal und nannten die neue Krankheit "Nemaline myopathy". Conen et al. (1963) sowie Kuitunen et al. (1972) konnten ähnliche Befunde sichern mit subsarkolemmalen Ansammlungen von kleinen abnormalen stäbchenartigen ("rod-shaped") Strukturen, die elektronenmikroskopisch von den Z-Bändern der Myofibrillen auszugehen schienen (Kuitunen, 1972) und in beiden Fasertypen vorkommen konnten.

Jerusalem et al. (1971) halten die nemaline-Strukturen für "eine diagnostisch unspezifische myofibrilläre Anomalie" und meinen, daß man eher "von gutartigen kongenitalen Myopathien mit nemaline-Strukturen" sprechen sollte.

Eine "neue kongenitale Myopathie" bei einem hypotonen Kind "mit kristallinen intranukleären Einschlüssen" sahen Jenis et al. (1969) als eine mögliche Variante einer kongenitalen Nemaline Disease an.

Central Core und Nemaline Disease in einer Familie sahen Afifi et al. und folgerten, daß beide Krankheiten verschiedene Manifestationen eines einzigen Krankheitsprozesses sein könnten (1965).

C Mitochondriale Myopathie(n)

Daß abnorm veränderte Mitochondrien Ursache für muskuläre Hypotonie sein können, wiesen Shy et al. 1966 mit Hilfe der Enzymhistochemie und der Elektronenmikroskopie nach. Zwei verschiedene Arten von Myopathien ließen sich unterscheiden: a) megakoniale Myopathie mit riesigen, rechteckige und andere Einschlüsse enthaltenden Mitochondrien, b) pleokoniale Myopathie mit großen Mengen von Mitochondrien. Ähnliche Befunde konnten bestätigt werden von Hulsmann et al. (1967); D'Agostino et al. (1968), die die beschriebenen Veränderungen als nicht-spezifisch einstuften; Fisher und Danowski (1969) sowie Benke et al. (1971) und Sulaiman et al. (1974) bei Erwachsenen.

Sluga et al. (1970) faßten die verschiedenen Strukturveränderungen der Mitochondrien als Phasen einer Entwicklung auf, "die einer Anpassungsreaktion zu entsprechen scheint". "Die Bildung von Riesenmitochondrien mit pathologischen Einschlüssen wird als reaktives Phänomen und nicht als primäre Strukturveränderung erklärt".

D Zentronukleäre Myopathie (Myotubuläre Myopathie)

Bei diesem Krankheitsbild, das Spiro et al. 1966 erstmals bei einem hypotonen Kind entdeckten, finden sich rundliche Muskelfasern, die embryonalen Fasern mit zentralen Kernen ähneln. Spiro et al. ebenso wie Coleman et al. (1968), Kinoshita et al. (1968), Badurska et al. (1969) nannten diese Krankheit deshalb myotubuläre Myopathie. Da der Ursprung der Fasern mit zentralen Kernen ungeklärt ist, bevorzugen andere Autoren den Ausdruck "zentronukleäre Myopathie" (Sher et al., 1967; Bethlem et al., 1968; Bethlem et al., 1969; Munsat et al., 1969; Bradley et al., 1970; Schochet et al., 1972; McLeod et al., 1972).

Bradley et al. (1970) meinen, daß die zentronukleäre Myopathie in mehrere verschiedene Krankheiten aufgeteilt werden kann, bei denen die zugrundeliegenden biochemischen Defekte eng verbunden sind, und daß diese Myopathien eher degenerativer Natur sind als auf einen Stillstand der foetalen Muskelreifung zurückzuführen sind.

Einige Autoren betonen das gleichzeitige Vorkommen von Fasern mit zentralen Kernen und Typ I-Faser-Atrophien in einem Muskel (Bethlem et al., 1969) oder in einer Familie (Kinoshita et al., 1975).

E Fingerprint Body Disease

Engel et al. berichteten 1972 über ein fünfjähriges Mädchen mit generalisierter Schwäche und Hypotonie seit der Geburt. Bei der Muskelbiopsie fanden sich atrophische Typ I- und hypertrophische Typ II-Fasern, elektronenmikroskopisch fielen konzentrische Lamellen, ähnlich wie Fingerabdrücke, in den Muskelfasern auf. Weiterhin zeigten die Typ I-Fasern fokale myofibrilläre Degeneration, abnormal angeordnete Myofibrillen und häufig Satellitenzellen.

Tomé et al. (1973) konnten "Fingerprint inclusions" auch in Muskelbiopsien von Fällen mit Dystrophia myotonica nachweisen und sahen diese Einschlüsse, deren Ursprung und Bedeutung unklar bleiben, als nicht spezifisch für eine bestimmte Krankheit an.

F Reducing Body Disease

Bei zwei "floppy babies" stellten Brooke und Neville 1972 in der Muskelbiopsie paranukleäre Fasereinschlüsse fest, die elektronenmikroskopisch durch dicht gepackte unregelmäßig geformte Partikel charakterisiert waren. Bei dem einen Fall war eine Prädominanz der Typ I-Fasern auffällig.

G Sarcotubular Disease

1973 teilten Jerusalem et al. eine neue, benigne, kongenitale Myopathie mit, die sich durch kleinvakuolige Veränderungen vor allem der Typ II-Fasern mit Veränderungen des sarkotubulären Systems auszeichnet und über deren biochemische Anomalie noch nichts Genaueres bekannt ist.

H Myopathie mit Myofibrillen-Auflösung in den Typ I-Fasern

Bei zwei Geschwistern konnten Cancilla et al. 1971 morphologische Alterationen in den Typ I-Fasern mit Atrophie, Variationen in der Anfärbbarkeit und teilweise Auflösung von Myofibrillen feststellen. Die Elektronenmikroskopie deutete einen Zusammenbruch oder eine Anhäufung von myofibrillären Fragmenten in den abnormalen Faseranteilen an.

I Kongenitale Fasertyp-Disproportion

Erst 1971 beschrieben Caille et al. zwei Fälle mit kongenitaler Hypotonie und selektiver Hypotrophie der Typ I-Fasern, während die Typ II-Fasern normal groß waren. Brooke et al. nannten dies neue Krankheitsbild 1972 "Congenital Fibre Type Disproportion" und stellten die Frage, ob es sich nicht um eine mehr proximal gelegene Abnormalität, die möglicherweise mit Störungen in der Reflexinnervation zusammenhängt, handeln könnte. Prince et al. (1972) überlegten, ob ein defekter neuraler Einfluß auf die Muskelfasern vorliegt. Serratrice et al. (1975) und Fardeau et al. (1975, 1975) teilten ähnliche Fälle mit.

K Myopathie mit Typ I-Faser-Atrophie und zusätzlichen Veränderungen

Fälle von Typ I-Faser-Hypotrophie und zentralen Kernen werden von Engel et al. (1968), Karpati et al. (1970) sowie von Radu et al. (1974) vorgestellt. Letztere fanden außerdem eine Auflösung der zentralen Myofibrillen vor allem in den Typ 1-Fasern.

Kinoshita und Satoyoshi (1974) sahen in einem Fall bei Typ I-Atrophie gleichzeitig "nemaline bodies".

L Myopathie mit Typ II-Faser-Hypotrophie

Matsuoka et al. (1974) beschrieben ein fünfjähriges hypotones Mädchen mit selektiver Hypotrophie der Typ II-Fasern und diskutierten eine stärkere neurale Abhängigkeit dieses Fasertyps. Mendell und Engel (1971) meinten, daß Typ II-Faser-Atrophie eine Veränderung des normalen neuralen Einflusses auf die Skeletmuskulatur darstelle.

II. Unstrukturierte Muskelerkrankungen

A "Benigne kongenitale Hypotonie"

Die Diagnose "benigne kongenitale Hypotonie" sollte nur gestellt werden, wenn klinische Untersuchungen und Muskelbiopsie keine pathologischen Veränderungen ergeben (Fenichel und Bazelon, 1966; Saper, 1974). Gordon (1966) betonte, daß es unwahrscheinlich sei, daß diese Krankheit eine einzige Ursache hat, auch wenn sie eine klinische Einheit darstellt. Er teilt diese Fälle in a) eine Gruppe, bei der sich die Hypotonie bessert, und b) Patienten, die behindert bleiben. Besonders in der Gruppe mit günstiger Prognose soll die Hypotonie auf eine Funktionsstörung im ZNS und nicht im Muskel zurückgehen.

B Hypotonie bei anderen Grundleiden

Daß Hypotonie vor allem bei Kindern als häufige Manifestation einer neuralen Erkrankung auftritt, ist bekannt und hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß das afferente System, das die Skeletmuskulatur zur normalen Funktion benötigt, noch ziemlich unreif ist (Lesny, 1960). Verschiedene Autoren stellten Schädigungen des ZNS mit gleichzeitiger Hypotonie zusammen (McIntire et al., 1964; Huffmann, 1965; Fenichel, 1967; Hurwitz et al., 1969; Afifi et al., 1969). Gelegentlich wird bei sonst unauffälligen Muskeln eine Typ II-Faser-Hypotrophie angetroffen, wie auch bei unseren Fällen M 109 und M 182, die Ausdruck einer vorgeschalteten zentralnervösen Störung sein könnte.

4.) Stellenwert der Histogramme

Mit der Anfertigung von Histogrammen bei einer Muskelbiopsie haben sich vor allem Dubowitz und Brooke (1973) sowie Jerusalem (1979) befaßt. Histogramme können – auch diskrete – Faseratrophien und -hypertrophien oder Vorherrschen bzw. Mangel eines Fasertyps aufdecken und so zur Stützung der Diagnose beitragen.

So findet man eine selektive Atrophie von Typ I-Fasern z.B. bei Dystrophia myotonica oder kongenitaler Fasertyp-Disproportion, von Typ II-Fasern häufiger bei geistigen Entwicklungsstörungen oder Nichtgebrauch der Muskeln z.B. bei Bettlägrigkeit. Dubowitz und

Brooke (1973) nehmen an, daß das Vorkommen einer Typ II-Atrophie eher die Inaktivität als einen spezifischen Grund für diese Inaktivität anzeigt. Fasertyp-Prädominanz kann Ausdruck einer Fasertyp-Gruppierung sein, so Typ I-Prädominanz bei Myopathien, vor allem den vererbbaren Dystrophien; Typ II-Prädominanz bei Erkrankungen des Motoneurons.

Die Bewertung von Histogrammen kindlicher Muskelbiopsien ist problematisch. Die Muskelfaserdurchmesser variieren in den einzelnen Muskeln und ändern sich je nach Lebensalter. Auch muß die Einbettungsmethode beachtet werden; das Verhältnis der Größe in frischen Gefrierschnitten, fixierten Gefrierschnitten, Celloidin- und Paraffineinbettung beträgt ungefähr 10 : 9 : 8 : 7 (Moore et al., 1971). Der normale Faserdurchmesser schwankt beim Neugeborenen zwischen 6 und 8 µm und steigt bis zum Alter von 10 Jahren auf 30 bis 40 µm an (Bowden und Goyer, 1960; Aherne et al., 1971; Jerusalem, 1979). Brooke und Engel (1969d) konnten ihre 180 Muskelbiopsien in 5 Gruppen aufteilen:

1.) Typ I- und Typ II-Fasern gleich groß bei normalen Biopsien

2.) Typ I- größer als Typ II-Fasern bei Hirnschaden oder Pyramidenbahnschädigung

3.) Typ I- kleiner als Typ II-Fasern bei hypotonen Kindern, deren Symptomatik sich mit steigendem Lebensalter besserte

4.) 2 Faserpopulationen, eine größer, die andere kleiner als normal, bei Krankheiten der peripheren Motoneurone

5.) starke Variabilität der Fasergröße bei Duchennescher Muskeldystrophie und anderen Myopathien

Unter Gruppe 2 könnten unsere Fälle M 163 und M 261 subsumiert werden, wobei gerade der Befund bei M 261 für die günstige Prognose sprechen dürfte. Bei unseren "benignen kongenitalen Myopathien" wurde meist eine diffuse Hypotrophie beider Fasertypen gefunden, was auf eine verzögerte Entwicklung deuten könnte. In den Fällen M 109 und M 182 ist die Typ II-Hypotrophie möglicherweise Ausdruck einer vorgeschalteten zentralnervösen Störung.

5.) Probleme für die Zukunft

Die vorliegende Aufteilung des "Floppy infant-Syndroms" ist vorläufig, möglicherweise unvollständig und wird durch neue Erkenntnisse in der Enzymhistochemie, der Elektronenmikroskopie und der Gewebezüchtung immer wieder überarbeitet werden müssen. Einige Krankheitsbilder wie "benigne kongenitale Hypotonie" können vielleicht in neue Krankheiten eingeteilt werden, andere ganz verschwinden, wie z.B. kongenitale Muskeldystrophie.

Um die Frage nach einer möglichen neurogenen oder myogenen Krankheitsursache zu klären, wird es vonnöten sein, das Nervensystem "myopathischer" Kinder häufiger histologisch zu untersuchen, und eventuell die Forschung über Muskelspindeln, über deren Pathologie bis jetzt nur wenig bekannt ist, voranzutreiben.

E Anhang

A. Spinale Muskelatrophie

M 70 : S.,T., 2jähriger Junge

normale kindliche Entwicklung bis zum 6. Monat (Spontanbewegungen der Arme und Beine, Kopfkontrolle altersentsprechend)

vom 8. Monat bis zum Alter von 1 1/2 Jahren völlige Inaktivität

nach Krankengymnastik Besserung des Gesamtzustandes: das Kind beginnt, beide Hände und Füße sowie die Arme zu bewegen und fängt an zu sprechen

Bei der klinischen Vorstellung fanden sich Hypotonie und Atrophie der Extremitätenmuskulatur. Das EMG bestätigte die klinische Verdachtsdiagnose (VD): spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann. Bei Nachfrage ein Jahr später fand sich keine Verschlechterung, die Diagnose wurde in Frage gestellt.

Histologische Diagnose: spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann; eine kongenitale Muskeldystrophie war nicht auszuschließen.

M 163: M.,B., 7jähriges Mädchen

3. von 3 Kindern gesunder Eltern

Geburt aus Steiß-Knie-Lage mit postpartaler Asphyxie; normale frühkindliche Entwicklung, mit 13 Monaten freies Laufen

Im Alter von 2 Jahren fiel den Eltern ein watschelnder Gang auf, das Kind hatte Mühe beim Aufstehen und beim Treppensteigen; keine wesentliche Progredienz dieser Symptome.

Der Aufnahmebefund zeigte ein körperlich altersentsprechend entwickeltes Mädchen, bei dem der verminderte Muskeltonus an den Extremitäten, mit stärkerer Ausprägung an den unteren, auffiel.

Die PSR fehlten beiderseits. Die Laborbefunde (Blutbild, Urinanalyse, BSG, CPK) waren normal.

Das EMG zeigte Zeichen einer neurogenen Atrophie; für eine Myopathie keine sicheren Hinweise.

Klinische VD: spinale Muskelatrophie, Typ Kugelberg-Welander

Histologische Diagnose: infantile spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann oder Kugelberg-Welander

M 301: J.,L., 6 Monate alter Junge (Obduktion)

1. Kind gesunder Eltern

Schwangerschaft normal, ab Mens VIII fraglich verminderte Kindsbewegungen

Das Kind zeigte bei der Aufnahme in die Klinik eine schwere diffuse Hypotonie

Das EMG deckte eine spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann, auf.

Histologische Diagnose: infantile spinale Muskelatrophie, Typ Werdnig-Hoffmann

A_1. Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis unter dem Bild der spinalen Muskelatrophie

M 35 : W.,S., 16 Monate altes Mädchen

1. Kind gesunder Eltern

normale Geburt, Geburtsgewicht 3600 g

bis zum Alter von 14 Monaten normale Entwicklung (Greifen nach Gegenständen aber erst mit 5 Monaten, freies Sitzen nach dem 9. Monat)

zwischen dem 14. und 16. Monat häufiger Erbrechen, vermehrtes Schlafbedürfnis, Quengeligkeit, mangelndes Interesse an der Umwelt, mit 15 Monaten Brechdurchfall

Bei der klinischen Aufnahme zeigte sich eine allgemeine Hypotonie. Sehr wechselhafter Reflexstatus: gelegentlich an den unteren Extremitäten überhaupt keine Sehnenreflexe auslösbar, gelegentlich gesteigerte PSR bis zum erschöpfbaren Klonus. Im ganzen bot das Kind den Eindruck eines geistig und statomotorisch retardierten Kindes.

CPK im Normbereich, Transaminasen stark erhöht. EEG: sehr langsame Grundaktivität. EMG: kein Hinweis für primäre muskuläre oder neurogene Erkrankung. PEG: Zeichen der Großhirnatrophie.

Histologische VD (4 Monate ante mortem): neurogene Muskelatrophie, möglicherweise vom Typ Werdnig-Hoffmann

In den folgenden 2 Monaten machte das Kind deutliche statomotorische Fortschritte: Normalisierung des Reflexstatus bis auf die allgemeine Hypotonie und eine herabgesetzte Kraft im Bereich der unteren Extremitäten.

Das Kind verstarb 2 Monate später. Die Sektion (im Pathologischen Institut der Universität Köln) deckte eine progressive infantile Degeneration der Großhirnrinde auf = Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis Christensen-Krabbe

B. Glykogenose

M 53 : O.,S., 2jähriger Junge

fast normale statomotorische Entwicklung bis zum Alter von 9 Monaten, dann zunehmende Verschlechterung

auch mit Unterstützung praktisch kein Sitzen mehr möglich; unzureichende Gewichtszunahme durch Erschwerung des Schlukkens; gestörte Sprachentwicklung

Bei der klinischen Aufnahme fand sich ein schlechter Allgemeinzustand mit einer ausgeprägten allgemeinen Muskelhypotonie und -hypoplasie. Die Beine wurden spontan nicht, Arme und Hände nur gelegentlich und kraftlos bewegt. Kein Muskelfibrillieren, Fremd- und Eigenreflexe praktisch vollständig erloschen. Eine Kardiomegalie korrespondierte mit deutlichen EKG-Veränderungen. Das EMG lieferte Hinweise für einen myopathischen Prozeß.

Klinische VD: Glykogenose Typ II

Der Tod trat durch Ateminsuffizienz ein; eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Histologische Diagnose: Glykogenose

C. Progressive Muskeldystrophie

M 370: G.,F., 4 1/2jähriger Junge

1. Kind gesunder Eltern (Geburtsgewicht 2700 g, Länge 48 cm)

verzögerte statomotorische Entwicklung, erst mit 17 Monaten erste Laufversuche mit unsicherem, tapsigem Gang

Die klinische Untersuchung zeigte eine hypotone Muskulatur, die Eigenreflexe waren schwach auslösbar.

Laborbefunde: CPK 2890 U/l, LDH 1238 U/l, EMG: Spontanaktivität in Form von Fibrillationen, bei Willkürinnervation in allen untersuchten Muskeln Ableitung eines myogenen Musters

Klinische VD: progressive Muskeldystrophie

Histologische Diagnose: Muskeldystrophie

D. Kongenitale Muskeldystrophie

M 142: W.,T., 6 Wochen altes Mädchen

3. Kind gesunder Eltern mit unauffälliger Familienanamnese

Schwangerschaft normal bis auf ein Hydramnion im 9. Monat

Das Kind war post partum etwas schlaff und wurde wegen Stridor intubiert.

Bei konstanter Beobachtung über einen Tag zeigte sich keine Spontanmotorik, sondern eine deutliche allgemeine Muskelhypotonie. Ab 9. Tag Spontanatmung, vom 8. bis 10. Tag langsam zunehmende Spontanmotorik besonders an den oberen Extremitäten, dann unveränderter Zustand.

Das Kind lag in Froschhaltung. Die Muskeleigenreflexe der unteren Extremitäten waren nicht sicher auslösbar, in den oberen deutlich symmetrisch vorhanden. Der Kopf wurde in Bauchlage nicht horizontal- oder dorsalflektiert gehalten.

Nervenleitgeschwindigkeit, EMG, CPK und Transaminasen waren normal.

Klinische VD: infantile Muskelhypotonie

Histologische Diagnose: Verdacht auf kongenitale Muskeldystrophie

M 261: K.,D., 7jähriges Mädchen

2. Kind gesunder Eltern
Spontangeburt am 13. Tag nach errechnetem Termin

Das Kind war von Anfang an sehr bewegungsarm und lernte nie richtig laufen. Sitzen war im Säuglingsalter nicht möglich.

Untersuchungsbefund: schlaffer Muskeltonus vor allem der unteren Extremitäten; hochgradige Muskelatrophie, fehlende Reflexe der unteren Extremitäten; Stehen nicht möglich, Sitzen mit starkem Rundrücken.

CPK, Aldolase, Cholinesterase normal; EMG: kein sicherer Hinweis für Myopathie, eventuell neurogene Muskelatrophie

Klinische VD: Kongenitale Muskeldystrophie (Typ Batten-Turner)

Histologische Diagnose: Verdacht auf kongenitale Muskeldystrophie

M 342: K.,S., 12 Monate altes Mädchen

CPK normal, EMG: Verdacht auf Myopathie

Klinische VD: Muskeldystrophie

Histologische Diagnose: Verdacht auf kongenitale Muskeldystrophie

E. Central Core Disease

M 112: P.,M., 8jähriger Junge

3. Kind gesunder Eltern mit unauffälliger Familienanamnese

postpartal niedriger Blutzucker, kurzfristig Krämpfe

Der Junge konnte erst verspätet allein laufen (2. - 3. Lebensjahr), mit 4 Jahren fiel ein watschelnder Gang auf.

Bei der klinischen Untersuchung fanden sich eine deutliche Dystrophie sowie eine Muskelhypotonie. Der Junge konnte kaum Treppen steigen, ging breitbeinig mit Vorschieben des Thorax und Hyperlordosierung; der Hackengang war erschwert. Die Muskeleigenreflexe waren an den unteren Extremitäten schwer auslösbar, das Babinskizeichen war angedeutet positiv.

Auffällig waren ein Strabismus convergens alternans und ein Nystagmus.

Histologische Diagnose: Central Core Disease

A. "Benigne kongenitale Hypotonie"

M 118: N.,P., 8 Wochen altes Mädchen

2. Kind gesunder Eltern (1. Kind verstarb an Vitium cordis und Toxikose)

am 7. Lebenstag Verdacht auf Vitium cordis (Röntgenaufnahme zeigte eine Kardiomegalie)

mit 4 Wochen Trink- und Schluckschwäche mit Speichelfluß, Hepatosplenomegalie, Dyspnoeanfälle mit stöhnender Atmung

allgemeine Hypotonie der Muskulatur und Entwicklungsrückstand

alle Laborbefunde im Normbereich, biochemisch keine Glykogenose

Klinische VD: Glykogenose Typ II (Pompe)

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 120: H.,A., 1jähriger Junge

allgemeine Muskelhypotonie

Beim Traktionsversuch hing der Kopf zurück, beim Sitzen fiel das Kind taschenmesserartig nach vorn. Keine Kopfbalance, nur geringe Spontanbewegungen, in Rückenlage Froschhaltung. Eigenreflexe normal seitengleich auslösbar.

normale Enzymwerte, EMG: kein sicher krankhafter Befund

Klinische VD: zentrale hypotone Bewegungsstörung

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 128: M.,A., 1jähriger Junge

allgemeine Muskelhypotonie

erhebliche allgemeine Retardierung, Sitzen nicht möglich, Eigenreflexe nicht auslösbar

CPK normal

Klinische VD: perinataler Hirnschaden

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 167: F.,S., 3jähriger Junge

allgemeine muskuläre Hypotonie

erhebliche stato- und psychomotorische Retardierung, ausgeprägte Echolalie

CPK und Aldolase normal

Klinische VD: ?

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 268: P.,M., 14 Monate altes Mädchen

1. Kind gesunder Eltern
"floppy baby"

beidseits Ptosis, keine sichere Schwerhörigkeit

Enzyme unauffällig, EMG: im M. quadriceps vastus rechts beidseits signifikante Vermehrung polyphasischer und kurzer Potentiale, Verdacht auf Myopathie

Klinische VD: Myopathie

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 338: O.,R., 17 Monate alter Junge

allgemeine Hypotonie

Enzyme unauffällig, fraglich pathologisches EMG

Klinische VD: ?

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 339: S.,D., 16 Monate altes Mädchen

allgemeine Hypotonie mit statomotorischer Retardierung

Enzyme unauffällig, EMG: Verdacht auf Myopathie, bei Darstellung einzelner motorischer Einheiten in der Quadricepsmuskulatur beidseits vermehrt kurze polyphasische Potentiale

Klinische VD: ?

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 340: B.,G., 16 Monate altes Mädchen

allgemeine Hypotonie

CPK erhöht, fraglich pathologisches EMG

Klinische VD: ?

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ? Zustand nach Rhabdomyolyse ?

M 347: H.,E., 7 Monate alter Junge

auffällige Muskelhypotonie mit statomotorischer Retardierung

fraglich pathologisches EMG

Klinische VD: Myopathie

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

M 348: E.H.,M., 2jähriger Junge

deutliche Muskelhypotonie mit statomotorischer und mentaler Retardierung

fraglich pathologisches EMG

In der Familie waren 3 Brüder des Patienten ähnlich erkrankt, die Schwestern waren gesund.

Klinische VD: Myopathie

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

B. Neuroaxonale Dystrophie

M 109: A.,A., 16 Monate alter Junge (verstorben)

Familienanamnese: 2 Brüder des Patienten (7 und 4 Jahre) sind gesund, 2 weitere Geschwister starben mit 14 Tagen bzw. 3 Monaten (Todesursache unbekannt)

komplikationslose Schwangerschaft (Geburtsgewicht: 2650 g), Zwillingsbruder mit gleicher Symptomatik

in der Neugeborenenperiode leichte Trinkschwäche, mit 4 Monaten erstmals ein ausgeprägter statomotorischer Entwicklungsrückstand bemerkt

Aufnahmebefund: sehr pastöser Säugling mit allgemeiner Mus-

kelhypotonie (bei noch gleichzeitig prompt auslösbaren Sehnenreflexen) und ausgeprägter statomotorischer Entwicklungsverzögerung. Der Widerstand und die Konsistenz der Muskeln waren deutlich herabgesetzt, die Dehnbarkeit erhöht.

Sehnenreflexe später erloschen

EEG im Normbereich, EMG: kein Anhalt für Schädigung des peripheren Nervensystems, deutliche Hinweise für Myopathie

Klinische VD: perinataler Zerebralschaden ?

Histologische Diagnose: benigne infantile Hypotonie ?

M 182: A.,J.P., 2jähriger Junge (verstorben), Zwillingsbruder von M 109

ausgeprägte Muskelhypotonie mit schwerer statomotorischer Entwicklungsstörung und deutlicher mentaler Retardierung

wiederholt fieberhafte, schließlich therapieresistente Infekte der oberen Luftwege mit spastischer Komponente und stärkster Verschleimung

Klinische VD: ?

Histologische Diagnose: benigne kongenitale Hypotonie ?

Das Kind verstarb unter den Zeichen einer sich erschöpfenden Ateminsuffizienz. Die Autopsie deckte eine neuroaxonale Dystrophie auf.

F Zusammenfassung

Aus einem Krankengut, das vom Juli 1971 bis Ende Juli 1976 374 Muskelbiopsien umfaßte, wurden die 22 der 78 Kinder herausgesucht, die die klinische Symptomatik einer ausgeprägten Hypotonie der Muskulatur zeigten. Die gewonnenen Muskelbiopsien wurden enzymhistochemisch und histographisch untersucht. Sie konnten einmal unterteilt werden in "strukturierte Muskelerkrankungen", bei denen ein pathomorphologischer Befund, entweder als "alte", länger bekannte Myopathie, oder als "neue", erst in den letzten Jahren entdeckte Myopathie, erhoben werden konnte. "Unstrukturierte Muskelerkrankungen" boten ein normales morphologisches Bild oder eine selektive Kaliberschwankung der Muskelfasern.

Der Begriff "Myatonia congenita" wurde diskutiert und die Aufteilung des "Floppy infant-Syndroms" beschrieben. Die eigenen Beobachtungen wurden mit Literaturfällen verglichen und Aufgaben der Muskelforschung für die Zukunft aufgezeigt.

G Literaturverzeichnis

1.) Adams, R.D.; Denny-Brown, D. and Pearson, C.M.: Diseases of Muscle. A Study in Pathology. 3rd edn. Kimpton, London, 1975.

2.) Afifi, A.K.; Smith, J.W. and Zellweger, H.: Congenital non-progressive myopathy. Neurology 15: 371 - 381, 1965.

3.) Afifi, A.K.; Zellweger, H.; McCormick, W.F. and Mergner, W.: Congenital muscular dystrophy: light and electron microscopic observations. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32: 273 - 280, 1969.

4.) Afifi, A.K. and Zellweger, H.: Pathology of Muscular Hypotonia in the Prader-Willi Syndrome. J. Neurol. Sci. 9: 49 - 61, 1969.

5.) Aherne, W.: A Method of Determining the Cross Sectional Area of Muscle Fibres. J. Neurol. Sci. 7: 519 - 528, 1968.

6.) Aherne, W.; Ayyar, D.R.; Clarke, P.A.; Walton, J.N.: Muscle Fibre Size in Normal Infants, Children and Adolescents. J. Neurol. Sci. 14: 171 - 182, 1971.

7.) Aicardi, J.: Aspects cliniques et génétiques des formes précoces de la dystrophie myotonique de Steinert. Journal de Génétique humaine 23 (Suppl.): 146 - 157, 1975.

8.) Amick, L.D.; Johnson, W.W. and Smith, H.L.: Electromyographic and Histopathologic Correlations in Arthrogryposis. Arch. Neurol. 16: 512 - 523, 1967.

9.) Appenzeller, O. and Ogin, G.: Pathogenesis of muscular dystrophies. Arch. Neurol. 32: 2 - 4, 1975.

10.) Askanas, V. and Hee, D.: Histochemical and tissue culture studies of dystrophic and experimentally denervated animal muscle. J. Neuropath. Exp. Neurol. 33: 541 - 551, 1974.

11.) Attley, J.: Defective cellular membrane in muscular dystrophy ? Lancet 2: 42 - 43, 1974.

12.) Badurska, B.; Fidziańska, A.; Kamieniecka, Z.; Prot, J. and Strugalska, H.: Myotubular Myopathy. J. Neurol. Sci. 8:

563 - 571, 1969.

13.) Banker, B.Q.; Victor, M. and Adams, R.D.: Arthrogryposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. Brain 80: 319 - 334, 1957.

14.) Barka, T. and Anderson, P.J.: Histochemistry: Theory, Practice and Bibliography. Hoeber, New York, 1963.

15.) Batten, F.E.: Infantile Type of myopathy (aus: "Proceedings of the neurological society of the United Kingdom"). Brain 26: 147 - 148, 1903.

16.) Batten, F.E.: The myopathies or muscular dystrophies. Quart. J. Med. 3: 313 - 328, 1910.

17.) Batten, F.E.: Progressive spinal muscular atrophy of infants and young children. Brain 33: 433 - 463, 1911.

18.) Baudouin, A.: La myatonie congénitale (maladie d'Oppenheim). La Sem. méd. 27: 241 - 244, 1907.

19.) Beckmann, R.: "Muskelschwäche" und "Muskelhypotonie" in der Pädiatrie. Diagnostik 4: 129 - 132, 1971.

20.) Beevor, C.E.: A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of haemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms. Brain 25: 85 - 108, 1902.

21.) Benke, B. and Szendröi, M.: Myopathy with Mitochondrial Inclusions. Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 9: 145 - 152, 1971.

22.) Bethlem, J.; Meijer, A.E.F.H.; Schellens, J.P.M. and Vroom, J.J.: Centronuclear Myopathy. Europ. Neurol. 1: 325 - 333, 1968.

23.) Bethlem, J.; van Wijngaarden, G.K.; Meijer, A.E.F.H. and Hülsmann, W.C.: Neuromuscular disease with type I fiber atrophy, central nuclei, and myotube-like structures. Neurology 19: 705 - 710, 1969.

24.) Bing, R.: Ueber atonische Zustände der kindlichen Muskulatur. Med. Klinik Heft III: 10 - 14, 1907.

25.) Both, A.K.; Lapis, K. and Gallai, M.: Über die Feinstruktur der Muskelveränderungen bei Dystrophia musculorum progressiva. Beitr. path. Anat. 135: 436 - 456, 1967.

26.) Bowden, D.H.; Goyer, R.A.: The Size of Muscle Fibers in Infants and Children. Arch. Path. 69: 188 - 189, 1960.

27.) Bradley, W.G.; Price, D.L. and Watanabe, C.K.: Familial centronuclear myopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 687 - 693, 1970.

28.) Bradley, W.G.; Hudgson, P.; Larson, P.F.; Papapetropoulos, T.A. and Jenkinson, M.: Structural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35: 451 - 455, 1972.

29.) Bradley, W.G.; O'Brien, M.D.; Walder, D.N.; Murchison, D.; Johnson, M. and Newell, D.J.: Failure to Confirm a Vascular Cause of Muscular Dystrophy. Arch. Neurol. 32: 466 - 473, 1975.

30.) Brandt, S.: Werdnig-Hoffmann's Infantile Progressive Muscular Atrophy. Munksgaard, Copenhagen, 1950.

31.) Brody, I.A.: Clinical Biochemistry of the Myopathies. Clin. Orthop. 39: 74 - 79, 1965.

32.) Brooke, M.H. and Engel, W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 4. Children's biopsies. Neurology 19: 591 - 605, 1969d.

33.) Brooke, M.H.; Neville, H.E. and Armstrong, J.: Central Core Disease: Ten New Cases with a Histochemical Variation in One. Neurology 20: 386, 1970.

34.) Brooke, M.H. and Neville, H.E.: Reducing body myopathy. Neurology 22: 829 - 840, 1972.

35.) Brooke, M.H.; Neville, H.E. and Burks, J.S.: Congenital Fiber Type Disproportion: A Common Neuromuscular Disease. Neurology 22: 423, 1972.

36.) Brooke, M.H. and Kaiser, K.K.: The use and abuse of muscle histochemistry. Annals of the New York Academy of Sciences 228: 121 - 144, 1974.

37.) Burgalassi, U.: Su due casi di distrofia muscolare congenita familiare. Clin. Pediat. (Bologna) 43: 186 - 203, 1961.

38.) Caille, B.; Fardeau, M.; Harpey, J.-P. et Lafourcade, J.: Hypotonie congénitale avec atteinte sélective des fibres musculaires de type I. Arch. Franc. Péd. 28: 205 - 220, 1971.

39.) Cancilla, P.A.; Kalyanaraman, K.; Verity, M.A.; Munsat, T. and Pearson, C.M.: Familial myopathy with probable lysis of myofibrils in type I fibers. Neurology 21: 579 - 585, 1971.

40.) Cazzato, G. and Walton, J.N.: The Pathology of the Muscle Spindle. J. Neurol. Sci. 7: 15 - 70, 1968.

41.) Coleman, R.F.; Thompson, L.R.; Niehuis, A.W.; Munsat, T.L. and Pearson, C.M.: Histochemical Investigation of "Myotubular" Myopathy. Arch. Path. (Chicago) 86: 365 - 376, 1968.

42.) Collier, J. and Wilson, A.K.: Amyotonia congenita. Brain 31: 1 - 44, 1908.

43.) Collier, J. and Holmes, G.: The pathological examination of two cases of amyotonia congenita with the clinical description of a fresh case. Brain 32: 269 - 284, 1909.

44.) Conen, P.E.; Murphy, E.G. and Donohue, W.L.: Light and Electron Microscopic Studies of "Myogranules" in a Child with Hypotonia and Muscle Weakness. Canad. Med. Ass. J. 89: 983 - 986, 1963.

45.) Councilman, W.T. and Dunn, Ch.H.: Myatonia congenita: a report of a case with autopsy. Amer. J. Dis. Child. 2: 340 - 355, 1911.

46.) D'Agostino, A.N.; Ziter, F.A.; Rallison, M.L. and Bray, P.F.: Familial Myopathy With Abnormal Muscle Mitochondria. Arch. Neurol. (Chicago) 18: 388 - 401, 1968.

47.) Dastur, D.K. and Razzak, Z.A.: Possible neurogenic factor in muscular dystrophy: its similarity to denervation atrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36: 399 - 410, 1973.

48.) Defféminis Rospide, H.A.; Vincent, O.; Silva Gaudin, E.; Scarabino, R. y Médici, M.: Distrofia muscular congénita pura. Acta neurol. lat.-amer. 18: 20 - 36, 1972.

49.) Dodge, P.R.; Gamstorp, I.; Byers, R.K. and Russell, P.: Myotonic dystrophy in infancy and childhood. Pediatrics 35: 3 - 19, 1965.

50.) Donner, M.; Rapola, J. and Somer, H.: Congenital muscular dystrophy: a clinico-pathological and follow-up study of 15 patients. J. Pediatric Neurobiol. Neurol. Neurosurg. 6: 229 - 258, 1975.

51.) Dubowitz, V.: Problems of Muscular Hypotonia in Infancy. In: Research Committee of the Muscular Dystrophy Group (Eds.), Research in Muscular Dystrophy (Proceedings of the 2nd Symposium), 34 - 60, Pitman Medical, London, 1963.

52.) Dubowitz, V.: Muscle Glycogenosis. Develop. Med. Child. Neurol. 8: 432 - 436, 1966.

53.) Dubowitz, V.: The Floppy Infant — A Practical Approach to Classification. Develop. Med. Child. Neurol. 10: 706 - 710, 1968.

54.) Dubowitz, V.: The Floppy Infant. Clinics in Developmental Medicine No. 31, William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1969.

55.) Dubowitz, V. and Roy, S.: Central core disease of muscle: clinical, histochemical and electron microscopic sudies of an affected mother and child. Brain 93: 133 - 146, 1970.

56.) Dubowitz, V.: Muscular dystrophy — where is the lesion ? Develop. Med. Child. Neurol. 13: 238 - 240, 1971.

57.) Dubowitz, V. and Brooke, M.H.: Muscle Biopsy. W.B. Saunders Company Ltd., London, 1973.

58.) Dubowitz, V.: Muscle Disorders in Childhood. W.B. Saunders Company Ltd., London, 1978.

59.) Emery, A.E.H. and Gosden, C.: A Neurogenic Component in Muscular Dystrophy. J. Med. Genetics 11: 76 - 79, 1974.

60.) Engel, A.G.; Gomez, M.R. and Groover, R.V.: Multicore Disease. Mayo Clinic. Proc. 46: 666 - 681, 1971.

61.) Engel, A.G.; Angelini, C. and Gomez, M.R.: Fingerprint Body Myopathy. Mayo Clinic. Proc. 47: 377 - 388, 1972.

62.) Engel, W.K.; Foster, J.B.; Hughes, B.P.; Huxley, H.E. and Mahler, R.: Central Core Disease — an investigation of a rare muscle cell abnormality. Brain 84: 167 - 185, 1961.

63.) Engel, W.K.: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. Neurology 12: 778 - 795, 1962.

64.) Engel, W.K. and Cunningham, G.C.: Rapid examination of muscle tissue. Neurology (Minneap.) 13: 919 - 923, 1963.

65.) Engel, W.K.: Muscle Biopsies in Neuromuscular Diseases. Pediat. Clin. N. Amer. 14: 963 - 995, 1967.

66.) Engel, W.K.; Gold, G.N. and Karpati, G.: Type I Fiber Hypotrophy and Central Nuclei. Arch. Neurol. 18: 435 - 444, 1968.

67.) Erb, W.H.: Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1: 13 - 49, 1891.

68.) Fardeau, M.; Harpey, J.-P.; Caille, B. et Lafourcade, J.: Hypotonies néo-natales avec disproportion congénitale des différents types de fibre musculaire, et petitesse relative des fibres de type I. Arch. Franc. Péd. 32: 901 - 914, 1975.

69.) Fardeau, M; Harpey, J.-P. et Caille, B.: Disproportion congénitale des différents types de fibre musculaire, avec petitesse relative des fibres de type I. Rev. Neurol. 131: 745 - 766, 1975.

70.) Farkas, E.; Tomé, F.M.S.; Fardeau, M.; Arsénio-Nunes, M.L.; Dreyfus, P. and Diebler, M.F.: Histochemical and Ultrastructural Study of Muscle Biopsies in 3 Cases of Dystrophia Myotonica in the Newborn Child. J. Neurol. Sci. 21: 273 - 288, 1974.

71.) Farkas-Bargeton, E.; Aicardi, J.; Chevrie, J.-J. et Thieffry,

S.: Apport des Techniques histoenzymologiques à l'étude des hypotonies congénitales. Rev. Neurol. 119: 513 - 524, 1968.

72.) Fenichel, G.M. and Bazelon, M.: Myopathies in Search of a Name: Benign Congenital Forms. Develop. Med. Child. Neurol. 8: 532 - 548, 1966.

73.) Fenichel, G.M.: Abnormalities of Skeletal Muscle Maturation in Brain Damaged Children: A Histochemical Study. Develop. Med. Child. Neurol. 9: 419 - 426, 1967.

74.) Fisher, E.R. and Danowski, T.S.: Mitochondrial Myopathy. Amer. J. Clin. Path. 51: 619 - 630, 1969.

75.) Foerster, O.: Der atonisch-astatische Typus der infantilen Cerebrallähmung. Dtsch. Arch. klin. Med. 98: 216 - 244, 1910.

76.) Gambetti, P.; Karcher, D. et Lowenthal, A.: Protéinogrammes et enzymogrammes de biopsies musculaires humaines. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 10: 973 - 978, 1965.

77.) Gordon, W.: Benign Congenital Hypotonia. Develop. Med. Child. Neurol. 8: 330 - 335, 1966.

78.) Greenfield, J.G. and Stern, R.O.: The anatomical identity of the Werdnig-Hoffmann and Oppenheim forms of infantile muscular atrophy. Brain 50: 652 - 686, 1927.

79.) Greenfield, J.G.; Cornman, T. and Shy, G.M.: The Prognostic Value of the Muscle Biopsy in the "Floppy Infant". Brain 81: 461 - 484, 1958.

80.) Gubbay, S.S.; Walton, J.N. and Pearce, G.W.: Clinical and pathological study of a case of congenital muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29: 500 - 508, 1966.

81.) Gullotta, F.: Enzymhistochemische Diagnostik congenitaler Myopathien. Vortrag auf d. 19. Tagg. d. Vereinigg. Dtsch. Neuropath. u. Neuroanat. Gießen, 1974.

82.) Hardman, R.: The Floppy Infant. Amer. J. Dis. Child. 101: 525 - 535, 1961.

83.) Haushalter, P.: Sur la myatonie congénitale (maladie d'Oppenheim). Arch. Med. Enf. 23: 133 - 144, 1920.

84.) Hausmanowa-Petrusewicz, I. and Ryniewicz, B.: Electromyographic Findings in the So-called Non-progressive Myopathies. J. Neurol. 211: 241 - 251, 1976.

85.) Heffner, R.; Cohen, M.; Duffner, P. and Daigler, G.: Multicore disease in twins. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36: 602 - 606, 1976.

86.) Hennequet, A.: Les hypotonies du nouveau-né et du nourrisson. Ann. Pédiat. 14: 521 - 523, 1967.

87.) Heyck, H.; Laudahn, G. und Carsten, P.-M.: Enzymaktivitätsbestimmungen bei Dystrophia musculorum progressiva. Klin. Wochenschrift 44: 695 - 700, 1966.

88.) Hoffmann, J.: Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. Dtsch. Z. Nervenheilk. 3: 427 - 470, 1893.

89.) Howard, R.: A Case of Congenital Defect of the Muscular System (Dystrophia muscularis congenita) and its Association with Congenital Talipes equino-varus. Proc. Roy. Soc. Med. 1, Pathological section: 157 - 166, 1908.

90.) Hudgson, P.; Pearce, G.W. and Walton, J.N.: Pre-clinical dystrophy: histopathological changes observed on muscle biopsy. Brain 90: 565 - 576, 1967.

91.) Hudgson, P.: The Value of Electron Microscopy in Muscle Biopsies. Proc. Roy. Soc. Med. 63: 470 - 474, 1970.

92.) Hudgson, P. and Fulthorpe, J.J.: The Pathology of Type II Skeletal Muscle Glycogenosis. J. Path. 116: 139 - 147, 1975.

93.) Huffmann, G.: Zerebellare und hypotone Zustandsbilder nach frühkindlichem Hirnschaden und ihre Differentialdiagnose. Med. Welt 5: 250 - 257, 1965.

94.) Hulsmann, W.C.; Bethlem, J.; Meijer, A.E.F.H.; Fleury, P. and Schellens, J.P.M.: Myopathy with abnormal structure and function of muscle mitochondria. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30: 519 - 525, 1967.

95.) Hurwitz, L.J.; Carson, N.A.J.; Allen, I.V. and Chopra, J.S.: Congenital ophthalmoplegia, floppy baby syndrome, myopathy, and aminoaciduria. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32: 495 - 508, 1969.

96.) Jasmin, G. et Grégoire, M.: Etude histochimique des lésions musculaires dans divers types de myopathies. Neurochirurgie 10: 465 - 467, 1964.

97.) Jebsen, R.H.; Johnson, E.W.; Knobloch, H. and Grant, D.K.: Differential Diagnosis of Infantile Hypotonia. Amer. J. Dis. Child. 101: 8 - 17, 1961.

98.) Jenis, E.H.; Lindquist, R.R. and Lister, R.C.: New congenital myopathy with crystalline intranuclear inclusions. Arch. Neurol. (Chicago) 20: 281 - 287, 1969.

99.) Jerusalem, F.; Goetze, H. und Mumenthaler, M.: Zur diagnostischen Spezifität von nemaline-Strukturen. Z. Neurologie 200: 148 - 157, 1971.

100.) Jerusalem, F.; Engel, A.G. and Gomez, M.R.: Sarcotubular myopathy. Neurology (Minneap.) 23: 897 - 906, 1973.

101.) Jerusalem, F.: Muskelerkrankungen. Thieme, Stuttgart, 1979.

102.) Joseph, B.S.: Congenital muscular dystrophy. Lancet I: 1347, 1972.

103.) Kamoshita, S.; Konishi, Y.; Segawa, M. and Fukuyama, Y.: Congenital Muscular Dystrophy as a Disease of the Central Nervous System. Arch. Neurol. 33: 513 - 516, 1976.

104.) Karpati, G.; Carpentier, S. and Nelson, R.F.: Type I Muscle Fibre Atrophy and Central Nuclei. J. Neurol. Sci. 10: 489 - 500, 1970.

105.) Ketelsen, U.-P.; Freund-Mölbert, E. und Beckmann, R.: Klinische und ultrastrukturelle Befunde bei kongenitaler Muskeldystrophie. Mschr. Kinderheilk. 119: 586 - 592, 1971.

106.) Kinoshita, M. and Cadman, T.E.: Myotubular Myopathy. Arch. Neurol. (Chicago) 18: 265 - 271, 1968.

107.) Kinoshita, M. and Satoyoshi, E.: Type I Fiber Atrophy and Ne-

maline Bodies. Arch. Neurol. 31: 423 - 425, 1974.

108.) Kinoshita, M.; Satoyoshi, E. and Matsuo, N.: "Myotubular Myopathy" and "Type I Fiber Atrophy" in a Family. J. Neurol. Sci. 26: 575 - 582, 1975.

109.) Kuitunen, P.; Rapola, J.; Noponen, A.-L. and Donner, M.: Nemaline Myopathy. Acta paediat. Scand. 61: 353 - 361, 1972.

110.) Lange, C. de: Studien über angeborene Lähmungen bzw. angeborene Hypotonie. Acta Paediat. 20 (Suppl. III): 1 - 51, 1937.

111.) Lelong, M.; Canlorbe, P.; Tan-Vinh, L.; Dailloz, J.-C.; Corbin, J.-L. et Vassal, J.: Myopathie chez une fille de 9 ans révelée à la naissance par une hypotonie musculaire généralisée. Arch. Franc. Pédiat. 19: 581 - 596, 1962.

112.) Lereboullet, P. et Baudouin, A.: Un cas de myatonie congénitale avec autopsie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 26: 1162 - 1166, 1909.

113.) Lesny, I.: The Hypotonic Forms of Cerebral Palsy. Cerebr. Palsy Bull. 2: 158 - 166, 1960.

114.) Marinacci, A.A.: Electromyogram in the Differential Diagnosis of the "Floppy" Infant. Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 29: 70 - 75, 1964.

115.) Matsuoka, Y.; Gubbay, S.S. and Kakulas, B.A.: A new myopathy with type II muscle fibre hypoplasia. Proc. Austral. Ass. Neurol. 11: 155 - 159, 1974.

116.) McComas, A.J. and Sica, R.E.P.: Muscular dystrophy: myopathy or neuropathy ? Lancet I: 1119, 1970.

117.) McComas, A.J. and Sica, R.E.P.: "Sick" Motoneurones. Lancet I: 321 - 325, 1971.

118.) McComas, A.J.; Upton, A.R.M. and Sica, R.E.P.: Myopathies: the neurogenic hypothesis. Lancet II: 42, 1974.

119.) McIntire, M.S. and Dutch, S.J.: Mongolism and generalized hypotonia. Amer. J. Ment. Defic. 68: 669 - 670, 1964.

120.) McLeod, J.G.; Baker, W.D.C.; Lethlean, A.K. and Shorey, C.D.:

Centronuclear Myopathy with Autosomal Dominant Inheritance. J. Neurol. Sci. 15: 375 - 387, 1972.

121.) Mendell, J.R. and Engel, W.K.: The fine structure of type II muscle fiber atrophy. Neurology 21: 358, 1971.

122.) Menges, O.: Ein Beitrag zur Pathologie der Myatonia congenita. Dtsch. Z. Nervenheilk. 121: 240 - 254, 1931.

123.) Moore, M.J.; Rebeiz, J.J.; Holden, M. and Adams, R.D.: Biometric Analyses of Normal Skeletal Muscle. Acta neuropath. 19: 51 - 69, 1971.

124.) Munsat, T.L.; Woods, R.; Fowler, W. and Pearson, C.M.: Neurogenic muscular atrophy of infancy with prolonged survival. Brain 92: 9 - 24, 1969.

125.) Munsat, T.L.;Thompson, L.R. and Coleman, R.F.: Centronuclear ("Myotubular") Myopathy. Arch. Neurol. 20: 120 - 131, 1969.

126.) Murakami, T.; Konishi, Y.; Takamiya, M. and Tsukagoshi, H.: Congenital muscular dystrophy associated with micropolygyria — report of two cases. Acta Path. Jap. 25: 599 - 612, 1975.

127.) Nonaka, I.; Miyoshina, S.; Miike, T.; Ueno, T. and Usuku, G.: An electron microscopical study of the muscle in congenital muscular dystrophy. Kumamoto Med. J. 25: 68 - 82, 1972.

128.) O'Brien, M.D.: An infantile muscular dystrophy. Guy's Hosp. Rep. 111: 98 - 106, 1962.

129.) Oppenheim, H.: Ueber allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter. M.schr. Psychiat. Neurol. 8: 232 - 233, 1900.

130.) Oppenheim, H.: Ueber einen Fall von Myatonia congenita. Berl. klin. Wchn.schr. 41: 255, 1904.

131.) Otto, H.F. und Lücking, Th.: Congenitale Muskeldystrophie. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 352: 324 - 339, 1971.

132.) Paine, R.S.: The Future of the "Floppy Infant": A Follow-up Study of 133 Patients. Develop. Med. Child. Neurol. 5:

115 - 124, 1963.

133.) Pearce, G.W.: Electron Microscopy in the Study of Muscular Dystrophies. Ann. N.Y. Acad. Sci. 138: 138 - 150, 1966.

134.) Pearce, J.M.S.; Pennington, R.J. and Walton, J.N.: Serum enzyme studies in muscle disease. Part I: Variations in serum creatine kinase activity in normal individuals. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27: 1 - 4, 1964.

135.) Pearce, J.M.S.; Pennington, R.J. and Walton, J.N.: Serum enzyme studies in muscle disease. Part II: Serum creatine kinase activity in muscular dystrophy and in other myopathic and neuropathic disorders. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27: 96 - 99, 1964.

136.) Pearce, J.M.S.; Pennington, R.J. and Walton, J.N.: Serum enzyme studies in muscle disease. Part III: Serum creatine kinase activity in relatives of patients with the Duchenne type of muscular dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27: 181 - 186, 1964.

137.) Pearson, C.M.: Histopathological features of muscle in the preclinical stage of muscular dystrophy. Brain 85: 109 - 120, 1962.

138.) Pearson, C.M. and Fowler, W.G.: Hereditary non-progressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. Brain 86: 75 - 88, 1963.

139.) Pearson, C.M.: Skeletal Muscle. Basic and Clinical Aspects and Illustrative New Diseases. Ann. Int. Med. 67: 614 - 650, 1967.

140.) Pennington, R.J.: Biochemical Aspects of Muscle Disease. Advances in Clinical Chemistry. 409 - 451, 1971.

141.) Prince, A.D.; Engel, W.K. and Warmolts, J.R.: Type I Myofiber Smallness Without Central Nuclei or Myotonia. Neurology 22: 401, 1972.

142.) Rabe, E.F.: The hypotonic infant. J. Pediat. 64: 422 - 440, 1964.

143.) Radu, H.; Ionasescu, V.; Radu, A.; Paler, V.; Rosu, A.M. and Marian, A.: Hypotrophic Type I Muscle Fibres with Central Nuclei, and Central Myofibrillar Lysis Preferentially Involving Type II Fibres. Europ. Neurol. 11: 108 - 127, 1974.

144.) Reniers, J.; Martin, L. and Joris, C.: Histochemical and Quantitative Analysis of Muscle Biopsies. J. Neurol. Sci. 10: 349 - 367, 1970.

145.) Rotthauwe, H.W.; Kowalewski, S. und Mumenthaler, M.: Kongenitale Muskeldystrophie. Z. Kinderheilk. 106: 131 - 162, 1969.

146.) Rowland, L.P.; Fahn, S. and Schotland, D.L.: McArdle's disease: Hereditary myopathy due to absence of muscle phosphorylase. Arch. Neurol. (Chicago) 9: 325 - 342, 1963.

147.) Rowland, L.P.: Are the muscular dystrophies neurogenic ? Ann. N.Y. Acad. Sci. 228: 244 - 260, 1974.

148.) Saper, J.R.: Benign Congenital Hypotonia. Am. J. Med. 57: 157 - 160, 1974.

149.) Saida, K.: Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Clin. Neurol. (Tokyo) 13: 587 - 596, 1973.

150.) Schlivek, K.: Report of a case of congenital muscular dystrophy. Arch. Pediat. 27: 34 - 36, 1910.

151.) Schochet, S.S.; Zellweger, H.; Ionasescu, V. and McCormick, W.F.: Centronuclear Myopathy: Disease Entity or a Syndrome ? J. Neurol. Sci. 16: 215 - 228, 1972.

152.) Schotland, D.L.: An electron microscopic study of target fibers, target-like fibers and related abnormalities in human muscles. J. Neuropath. Exp. Neurol. 28: 214 - 228, 1969.

153.) Sedgwick, R.P. and Yamazaki, J.N.: Infantile hypotonia: a clinical study. Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 28: 233 - 240, 1963.

154.) Serratrice, G.; Pellissier, J.F.; Gastaut, J.L. et Pouget, J.: Myopathie congénitale avec hypotrophie sélective des fibres de type I. Rev. Neurol. 131: 813 - 816, 1975.

155.) Sher, J.H.; Rimalovski, A.B.; Athanassiades, T.J. and Aronson, S.M.: Familial centronuclear myopathy: A clinical and pathological study. Neurology 17: 727 - 742, 1967.

156.) Short, J.K.: Congenital muscular dystrophy. Neurology (Minneap.) 13: 526 - 530, 1963.

157.) Shy, G.M. and Magee, K.R.: A new congenital non-progressive myopathy. Brain 79: 610 - 621, 1956.

158.) Shy, G.M.; Engel, W.K.; Somers, J.E. and Wanko, T.: Nemaline Myopathy. Brain 86: 793 - 810, 1963.

159.) Shy, G.M.; Gonatas, N.K. and Perez, M.: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. Brain 89: 133 - 158, 1966.

160.) Silberberg, M.: Über die pathologische Anatomie der Myatonia congenita und die Muskeldystrophien im allgemeinen. Virchows Arch. path. Anat. 242: 42 - 57, 1923.

161.) Sissons, H.A.: Investigations of Muscle Fibre Size. In: Research Committee of the Muscular Dystrophy Group (Eds.), Research in Muscular Dystrophy (Proceedings of the 2nd Symposium), 89 - 95, Pitman Medical, London, 1963.

162.) Sissons, H.A.: Further Investigations of Muscle Fibre Size. In: Research Committee of the Muscular Dystrophy Group (Eds.), Research in Muscular Dystrophy (Proceedings of the 3rd Symposium), 107 - 115, Pitman Medical, London, 1965.

163.) Sluga, E. und Monneron, A.: Über die Feinstruktur und Topochemie von Riesenmitochondrien und deren Einlagerung bei Myopathien. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 350: 250 - 260, 1970.

164.) Song, S.K.; Shimada, N. and Anderson, P.J.: Orthogonal Diameters in the Analysis of Muscle Fibre Size and Form. Nature (London) 200: 1120 - 1121, 1963.

165.) Spiller, W.G.: General or localized hypotonia of the muscles in childhood (myatonia congenita). Univ. Pennsylvania M. Bull. 17: 342 - 346, 1904/05.

166.) Spiro, A.J.; Shy, G.M. and Gonatas, S.K.: Myotubular Myopathy. Arch. Neurol. (Chicago) 14: 1 - 14, 1966.

167.) Sulaiman, W.R.; Doyle, D.; Johnson, R.H. and Jennett, S.: Myopathy with mitochondrial inclusion bodies: histological and metabolic studies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37: 1236 - 1246, 1974.

168.) Thomson, W.H.S.; Sweetin, J.C. and Elton, R.A.: The neurogenic and myogenic hypotheses in human (Duchenne) muscular dystrophy. Nature 249: 151 - 152, 1974.

169.) Tomé, F.M.S. and Fardeau, M.: "Fingerprint Inclusions" in Muscle Fibres in Dystrophia Myotonica. Acta neuropath. 24: 62 - 67, 1973.

170.) Tomonaga, M. und Sluga, E.: Zur Ultrastruktur der "Target-Fasern". Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 348: 89 - 104, 1969.

171.) Tönnis, D.: Zur Differentialdiagnose des schlaffen, hypotonen Säuglings und Kleinkinds. Arch. Orthop. Unfallchir. 54: 563 - 580, 1962.

172.) Toop, J. and Emery, A.E.H.: Muscle histology in fetuses at risk for Duchenne muscular dystrophy. Clin. Genet. 5: 230 - 233, 1974.

173.) Turner, J.W.A.: The relationship between amyotonia congenita and congenital myopathy. Brain 63: 163 - 177, 1940.

174.) Turner, J.W.A.: On amyotonia congenita. Brain 72: 25 - 34, 1949.

175.) Turner, J.W.A. and Lees, F.: Congenital myopathy — a fifty year follow-up. Brain 85: 733 - 740, 1962.

176.) Ullrich, O.: Kongenitale, atonisch-sklerotische Muskeldystrophie, ein weiterer Typus der heredodegenerativen Erkrankungen des neuromuskulären Systems. Z. ges. Neurol. Psych. 126: 171 - 201, 1930.

177.) Vassella, F.; Richterich, R. and Rossi, E.: The diagnostic value of serum creatine kinase in neuromuscular and muscular disease. Pediatrics 35: 322 - 330, 1965.

178.) Vassella, F.; Mumenthaler, M.; Rossi, E.; Moser, H. und Wiesmann, U.: Die kongenitale Muskeldystrophie. Dtsch. Z. Ner-

venheilk. 190: 349 - 374, 1967.

179.) Walton, J.N.: "The Limp Child". J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20: 144 - 154, 1957.

180.) Walton, J.N.: The Amyotonia Congenita Syndrome. Proc. Roy. Soc. Med. 50: 301 - 308, 1957.

181.) Walton, J.N.: The "Floppy" Infant. Cerebr. Palsy Bull. 2: 10 - 18, 1960.

182.) Walton, J.N.: Disorders of Voluntary Muscle. 3rd edn. Churchill, London, 1974.

183.) Wharton, B.A.: An unusual variety of muscular dystrophy. Lancet I: 248 - 249, 1965.

184.) Wohlfart, G.: Über das Vorkommen verschiedener Arten von Muskelfasern in der Skelettmuskulatur des Menschen und einiger Säugetiere. Acta psychiat. et neurol. scandinav. Supp. 12, 1937.

185.) Woolf, A.L.: Muscle Biopsy in the Diagnosis of the "Floppy Baby": Infantile Hypotonia. Cerebr. Palsy Bull. 2: 19 - 27, 1960.

186.) Zellweger, H.: General Aspects of Muscular Hypotonia. Amer. J. Phys. Med. 40: 177 - 182, 1961.

187.) Zellweger, H.U.; Smith, J.W. and Cusminsky, M.: Muscular Hypotonia in Infancy; Diagnosis and Differentiation. Rev. Canad. Biol. 21: 599 - 612, 1962.

188.) Zellweger, H.; Afifi, A.; McCormick, W.F. and Mergner, W.: Benign Congenital Muscular Dystrophy: A Special Form of Congenital Hypotonia. Clin. Pediatrics 6: 655 - 663, 1967.

189.) Zellweger, H.; Afifi, A.; McCormick, W.F. and Mergner, W.: Severe Congenital Muscular Dystrophy. Am. J. Dis. Child. 114: 591 - 602, 1967.

190.) Zellweger, H.: The Floppy Infant Syndrome in Muscular Glycogenosis. Paediatr. Paedol. 7: 365 - 371, 1972.

191.) Zellweger, H. and Ionasescu, V.: Early Onset of Myotonic Dystrophy in Infants. Am. J. Dis. Child. 125: 601 - 604, 1973.

Herrn Prof.Dr. F. Gullotta danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für viele wertvolle Hinweise während der Bearbeitung.

Frau A. Wandke bin ich für die Hilfe bei der Anfertigung von Gefrierschnitten und bei ihrer enzymhistochemischen Behandlung sehr dankbar.

Lebenslauf

Am 1. November 1953 wurde ich als Tochter von Anneliese und Werner Varchmin in Neumünster geboren.

Nach Besuch der Grundschule von 1960 - 1964 und anschließend des Klaus-Groth-Gymnasiums in Neumünster legte ich dort im Juni 1972 auf dem neusprachlichen Zweig die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Medizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, wo ich im August 1974 die Ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1974/75 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Zum Sommersemester 1975 wechselte ich zur Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn, wo ich 1975 im August die 1. Ärztliche Prüfung und 1977 im August die 2. Ärztliche Prüfung ablegte.

Das "Praktische Jahr" verbrachte ich von Oktober 1977 bis August 1978 am Ev. Jung-Stilling-Krankenhaus in Siegen, wo ich im Oktober 1978 die 3. Ärztliche Prüfung bestand. Meine Approbation als Arzt erhielt ich im November 1978.

Während meines ganzen Studiums war ich Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Im Januar 1979 habe ich meine Facharztausbildung für Pathologie am Pathologischen Institut der Universität Bonn begonnen.

Gesamtherstellung: Druck- und Werbegesellschaft m.b.H., Euskirchener Str. 30, 5300 Bonn